

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
26. Januar 2006 (26.01.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2006/008154 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 48/00 (2006.01) A61K 39/12 (2006.01)  
C12N 15/33 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/007930

(22) Internationales Anmeldedatum:

20. Juli 2005 (20.07.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2004 035 227.5 21. Juli 2004 (21.07.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): CUREVAC GMBH [DE/DE]; Paul-Ehrlich-Str. 15,  
72076 Tübingen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HOERR, Ingmar  
[DE/DE]; Gerstenmühlstr. 5, 72070 Tübingen (DE). PAS-  
COLO, Steve [FR/DE]; Bursagasse 12, 72072 Tübingen  
(DE).

(74) Anwälte: GRAF VON STOSCH, Andreas usw.; Bosch  
Graf von Stosch Jehle Patentanwaltsgesellschaft MbH,  
Flügelstrasse 13, 80639 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,  
GB, GD, GE, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,  
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,  
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,  
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,  
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,  
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,  
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: mRNA MIXTURE FOR VACCINATING AGAINST TUMORAL DISEASES

(54) Bezeichnung: mRNA-GEMISCH ZUR VAKZINIERUNG GEGEN TUMORERKRANKUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to a vaccination mRNA-containing mixture, wherein at least one type of mRNA contains at least one tumor antigen-coding region and at least one other mRNA contains at least one type of immunogenic protein (polypeptide)-coding region. A pharmaceutical mRNA mixture-containing composition and the use thereof for treating tumoral diseases are also disclosed.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Gemisch, welches mRNA zur Vakzinierung enthält, wobei mindestens eine mRNA einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält und mindestens eine weitere mRNA einen für mindestens ein immunogenes Protein (Polypeptid) kodierenden Bereich enthält. Weiterhin betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, welche das mRNA-Gemisch enthält, sowie die Verwendung zur Behandlung von Tumorerkrankungen.

WO 2006/008154 A1

5

## mRNA-Gemisch zur Vakzinierung gegen Tumorerkrankungen

10

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Gemisch, welches mRNA zur Vakzinierung enthält, wobei mindestens eine mRNA einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält und mindestens eine weitere mRNA einen für mindestens ein immuno-

15 genes Protein kodierenden Bereich enthält. Weiterhin betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, welche ein erfindungsgemäßes mRNA-Gemisch enthält, sowie die Verwendung zur Behandlung von Tumorerkrankungen.

20 In der Therapie und Prävention zahlreicher Erkrankungen spielen molekularmedizinische Verfahren, wie die Gentherapie und die genetische Vakzinierung, eine große Rolle. Basis dieser Verfahren ist die Einbringung von Nukleinsäuren in Zellen bzw. Gewebe des Patienten, gefolgt von der Verarbeitung der durch die eingebrachten Nukleinsäuren kodierten Informationen, d.h. der Expression der erwünschten Polypeptide bzw. Proteine. Als einzubringende

25 Nukleinsäuren kommt hierbei sowohl DNA als auch RNA in Betracht.

Die bisher üblichen Verfahren der Gentherapie und der genetischen Vakzinierung basieren auf der Verwendung von DNA, um die benötigte genetische Information in die Zelle einzuschleusen. In diesem Zusammenhang sind verschiedene Verfahren zur Einbringung von

30 DNA in Zellen, wie bspw. Calciumphosphat-Transfektion, Polypren-Transfektion, Protoplasten-Fusion, Elektroporation, Mikroinjektion und Lipofektion, entwickelt worden, wobei sich insbesondere die Lipofektion als geeignetes Verfahren herausgestellt hat. Ebenfalls kommt die Verwendung von DNA-Viren als DNA-Vehikel. Derartige Viren erzielen aufgrund ihrer infektiösen Eigenschaften eine sehr hohe Transfektionsrate. Die verwendeten Viren werden

35 bei diesem Verfahren genetisch verändert, damit in der transfizierten Zelle keine funktionsfä-

higen infektiösen Partikel gebildet werden. Trotz dieser Vorsichtsmaßnahme kann jedoch, z.B. aufgrund möglicher Rekombinationsereignisse, ein Risiko der unkontrollierten Ausbreitung der eingebrachten gentherapeutisch wirksamen sowie viralen Gene nicht ausgeschlossen werden.

5

Wie erwähnt, kommt in der Gentherapie neben DNA auch RNA als verwendbare Nukleinsäure in Betracht. Und obwohl im Stand der Technik bekannt ist, dass die Instabilität von mRNA bzw. von RNA im allgemeinen ein Problem in der Anwendung von medizinischen Verfahren, die auf RNA-Expressionssystemen beruhen, darstellen kann, stellen RNA-Expressionssysteme gegenüber DNA-Expressionssystemen in der Gentherapie und in der genetischen Vakzinierung erhebliche Vorteile dar. Hierzu gehört u.a., dass eine in eine Zelle eingebrachte RNA nicht in das Genom integriert, während bei Verwendung von DNA (z.B. als DNA-Vehikel, die von DNA-Viren abgeleitet werden), die in eine Zelle eingebracht wird, diese DNA in gewissem Ausmaß in das Genom integriert. Dies birgt die Gefahr, dass die DNA in ein intaktes Gen des Genoms der Wirtszelle inseriert, mit der Folge, dass dieses Gen mutiert und damit vollständig oder teilweise inaktiviert werden kann oder zu einer Fehlinformation führt. D.h., die Synthese eines für die Zelle lebenswichtigen Genprodukts kann vollständig ausgeschaltet werden oder aber ein verändertes oder falsches Genprodukt wird exprimiert. Eine besondere Gefahr besteht dann, wenn die Integration der DNA in ein Gen erfolgt, das in die Regulation des Zellwachstums involviert ist. In diesem Fall kann die Wirtszelle in einen entarteten Zustand gelangen und zur Krebs- bzw. Tumorbildung führen. Darüber hinaus ist für die Expression einer in die Zelle eingebrachten DNA erforderlich, dass die entsprechenden DNA-Vehikel einen starken Promotor, wie den viralen CMV-Promotor, enthalten. Die Integration derartiger Promotoren in das Genom der behandelten Zelle kann zu unerwünschten Veränderungen der Regulierung der Genexpression in der Zelle führen. Im Gegensatz dazu sind bei der Verwendung von RNA als Vakzine keine viralen Sequenzen, wie Promotoren etc., zur wirksamen Transkription, erforderlich.

Eine weitere Gefahr bei der Verwendung von DNA als Vakzine (oder Gentherapeutikum) ist die Induktion pathogener Anti-DNA-Antikörper in dem Patienten, in den die Fremd-DNA eingebracht wird, unter Hervorrufung einer - möglicherweise tödlichen - Immunantwort. Im Gegensatz dazu sind bisher keine anti-RNA-Antikörper nachgewiesen worden. Ursächlich

hierfür wird die Tatsache sein, dass RNA wesentlich einfacher *in vivo*, also in dem Organismus des Patienten, abgebaut wird. RNA besitzt gegenüber DNA relativ kurze Halbwertszeiten im Blutkreislauf.

- 5 Trotz der erwähnten mannigfaltigen Vorteile der Verwendung von RNA gegenüber DNA in molekulargenetischen Verfahren, stellt die bereits erwähnte Instabilität der RNA ein Problem dar. Verantwortlich für die Instabilität der RNA sind insbesondere RNA-abbauende Enzyme, sog. RNAasen (Ribonucleasen), wobei selbst die kleinsten Verunreinigungen mit Ribonuclea-
- 10 che weitere Prozesse, welche die RNA destabilisieren. Viele diese Prozesse sind noch unbekannt, oftmals scheint jedoch eine Wechselwirkung zwischen der RNA und Proteinen dafür maßgeblich zu sein. Auf der anderen Seite sind auch zahlreiche Phänomene bekannt, die eine RNA stabilisieren.
- 15 In diesem Zusammenhang sind im Stand der Technik einige Maßnahmen vorgeschlagen worden, die Stabilität von RNA zu erhöhen und dadurch ihren Einsatz als Gentherapeutikum bzw. RNA-Vakzine zu ermöglichen.

- In EP-A-1083232 wird zur Lösung des Problems der Instabilität von RNA *ex vivo* ein Verfah-
- 20 ren zur Einbringung von RNA, insbesondere mRNA, in Zellen und Organismen vorgeschlagen, bei welchem die RNA in Form eines Komplexes mit einem kationischen Peptid oder Protein vorliegt.

- WO 99/14346 beschreibt weitere Verfahren zur Stabilisierung von mRNA. Insbesondere
- 25 werden Modifizierungen der mRNA vorgeschlagen, welche die mRNA-Spezies gegenüber dem Abbau von RNasen stabilisieren. Derartige Modifikationen betreffen einerseits die Stabilisierung durch Sequenzmodifikationen, insbesondere die Verminderung des C- und/oder U-Gehalts durch Baseneliminierung oder Basensubstitution. Andererseits werden chemische Modifikationen, insbesondere die Verwendung von Nukleotidanaloga, sowie 5'- und 3'- Blo-
- 30 ckierungsgruppen, eine erhöhte Länge des Poly-A-Schwanzes sowie die Komplexierung der mRNA mit stabilisierenden Mitteln und Kombinationen der genannten Maßnahmen vorgeschlagen.



In den US-Patenten US 5,580,859 und US 6,214,804 werden unter anderem im Rahmen der "transienten Gentherapie" (TGT) mRNA-Vakzine und -Therapeutika offenbart. Es werden verschiedene Maßnahmen zur Erhöhung der Translationseffizienz und der mRNA-Stabilität beschrieben, die sich vor allem auf die nicht-translatierten Sequenzbereiche beziehen.

Bieler und Wagner (in: Schleef (Hrsg.), Plasmids for Therapy and Vaccination, Kapitel 9, Seiten 147 bis 168, Wiley-VCH, Weinheim, 2001) berichten von der Verwendung synthetischer Gene im Zusammenhang mit gentherapeutischen Methoden unter Verwendung von DNA-Vakzinen und lentiviralen Vektoren. Es wird die Konstruktion eines synthetischen, von HIV-1 abgeleiteten *gag*-Gens beschrieben, bei welchem die Codons gegenüber der Wildtyp-Sequenz derart modifiziert wurden (alternative Codonverwendung, engl. "codon usage"), dass sie der Verwendung von Codons entsprach, die in hoch exprimierten Säugergenen zu finden ist. Dadurch wurde insbesondere der A/T-Gehalt gegenüber der Wildtyp-Sequenz vermindert. Die Autoren stellen insbesondere eine erhöhte Expressionsrate des synthetischen *gag*-Gens in transfizierten Zellen fest. Des weiteren wurde in Mäusen eine erhöhte Antikörperbildung gegen das *gag*-Protein bei mit dem synthetischen DNA-Konstrukt immunisierten Mäusen und auch eine verstärkte Cytokinfreisetzung *in vitro* bei transfizierten Milzzellen von Mäusen beobachtet. Schließlich konnte eine Induzierung einer cytotoxischen Immunantwort in mit dem *gag*-Expressionsplasmid immunisierten Mäusen festgestellt werden. Die Autoren dieses Artikels führen die verbesserten Eigenschaften ihrer DNA-Vakzine im wesentlichen auf einen durch die optimierte Codonverwendung hervorgerufene Veränderung des Nukleocytoplasmatischen Transports der vom DNA-Vakzin exprimierten mRNA zurück. Im Gegensatz dazu halten die Autoren die Auswirkung der veränderten Codonverwendung auf die Translationseffizienz für gering.

Zwischenzeitlich werden im Stand der Technik auch Verfahren beschrieben, die auf einer mRNA-Vakzinierung basieren sowie hierfür verwendbare Zusammensetzungen, bei denen mRNA vorzugsweise stabilisiert wird.

So beschreibt WO 02/098443 eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine stabilisierte mRNA enthält und als Vakzine zur Behandlung von Krebs- und Infektionserkrankungen

sowie zur Geweberegeneration verwendet wird. Die mRNA kodiert für ein biologisch wirksames oder antigenes Peptid und wird insbesondere durch Erhöhung des C/G-Gehalts in der kodierenden Region stabilisiert.

- 5 Die WO 03/051401 beschreibt eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine mRNA enthält, die ein Tumorantigen kodiert, und ggf. ein Cytokin enthält zur Behandlung und Prophylaxe von Krebserkrankungen. Auch hier werden verschiedene Varianten zur Stabilisierung der mRNA in dieser Zusammensetzung beschrieben.
- 10 Im Stand der Technik werden jedoch keine mRNA-Vakzine beschrieben, die auch die Auslösung einer Immunantwort in dem Organismus, dem sie appliziert werden, sicherstellen bzw. erhöhen bzw. erleichtern. Dies wäre jedoch von erheblichem Vorteil, da der Organismus (Patient) einer erhöhten Belastung, durch beispielsweise mehrfache Applikationen, erhöhte Dosierungen etc., ausgesetzt werden könnte oder müsste, wenn die mRNA-Vakzinierung nicht
- 15 oder nicht in dem gewünschten Ausmaß erfolgreich verläuft. Hierdurch wird auch das Risiko auftretender Nebenwirkungen gegen die Vakzine erhöht.

- Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein neues System zur Gentherapie oder genetischen Vakzinierung bereitzustellen, das zum einen die Nachteile der Verwendung von DNA-Therapeutika und DNA-Vakzinierung beseitigt und zum anderen eine
- 20 effektivere Wirkung von auf mRNA basierenden Therapeutika und Vakzinen erzielt.

- Diese Aufgabe wird durch die in den Ansprüchen gekennzeichneten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung gelöst.

- 25 Ein Gegenstand der Erfindung betrifft demnach ein Gemisch, das mRNA zur Vakzinierung enthält, wobei mindestens eine mRNA einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält und mindestens eine weitere mRNA einen für mindestens ein immunogenes Protein kodierenden Bereich enthält.

- 30 Der Erfindung liegt die Erkenntnis zugrunde, dass nahezu jeder Organismus sogenannte „Gedächtnis-Immunantworten“ gegen gewisse Fremd-Moleküle, z.B. Proteine, insbesondere

virale Proteine, Antigene, besitzt. Das bedeutet, dass ein Organismus bereits zu einem früheren Zeitpunkt mit einem solchen Fremd-Molekül infiziert worden ist, und dass durch diese Infektion bereits eine Immunantwort gegen dieses Fremd-Molekül, z.B. ein virales Protein, ausgelöst wurde, die dem Immunsystem im „Gedächtnis“ bleibt, d.h. die es speichert. Bei einer erneuten Infektion mit dem gleichen Fremd-Molekül wird diese Immunantwort reaktiviert. Erfindungsgemäß kann eine solche Reaktivierung der Immunantwort durch die Vakzinierung mit dem erfindungsgemäßen Gemisch erfolgen, und zwar durch die in dem Gemisch enthaltene mRNA, die einen für mindestens ein immunogenes Protein kodierenden Bereich enthält. Diese Reaktivierung kann erfindungsgemäß sogar ortsspezifisch, nämlich am Ort der Applikation des Gemisches, z.B. Applikation in ein Tumorgewebe, erfolgen. Hierdurch kann die Auslösung einer (neuen) Immunantwort gegen das oben beschriebene Fremd-Molekül (gegen das eine Gedächtnis-Immunantwort vorliegt) unterstützt/erleichtert werden.

„Vakzinierung“ bzw. „Impfung“ bedeutet im allgemeinen die Einbringung eines oder mehrerer Antigene eines Tumors oder im Sinne der Erfindung die Einbringung der genetischen Information für ein oder mehrere Antigen(e) eines Tumors in Form der für das/die Antigen(e) eines Tumors kodierenden mRNA in einen Organismus, insbesondere in eine/mehrere Zelle/Zellen bzw. Gewebe dieses Organismus. Die so verabreichte mRNA wird in dem Organismus bzw. in dessen Zellen in das (Tumor-)Antigen translatiert, d.h. das von der mRNA kodierte Antigen (auch: antigenes Polypeptid oder antigenes Peptid) wird exprimiert, wodurch eine gegen dieses Antigen gerichtete Immunantwort stimuliert wird.

Gemäß der vorliegenden Erfindung bedeutet ein „Antigen aus einem Tumor“ oder auch „Tumorantigen“, dass das entsprechende Antigen in Zellen exprimiert wird, die mit einem Tumor assoziiert sind. Insbesondere handelt es sich hierbei um Antigene, die in den entarteten Zellen (Tumorzellen) selbst produziert werden. Vorzugsweise handelt es sich hierbei um Antigene, die auf der Oberfläche der Zellen lokalisiert sind. Weiterhin sind erfindungsgemäß auch solche Antigene aus Tumoren umfasst, die in Zellen exprimiert werden, die nicht selbst entartet sind oder ursprünglich nicht selbst entartet waren, jedoch mit dem vorstehend erwähnten Tumor assoziiert sind. Dazu gehören zum Beispiel auch Antigene, die mit Tumorversorgenden Gefäßen bzw. deren Bildung oder Neubildung zusammenhängen, insbesondere solche Antigene, die mit der Neovaskularisierung oder Angiogenese assoziiert sind, z.B.

Wachstumsfaktoren wie VEGF, bFGF, usw. Weiterhin umfassen derartige mit einem Tumor zusammenhängende Antigene auch Antigene, die aus Zellen des Gewebes stammen, die den Tumor einbetten. Hierbei kann es sich beispielsweise um Antigene von Bindegewebszellen, z.B. Antigene der extrazellulären Matrix, handeln. Das erfindungsgemäße Gemisch kann  
 5 (mindestens eine) mRNA enthalten, die von 1 bis 50, vorzugsweise 1 bis 10 solcher Antigene aus einem Tumor kodiert/kodieren.

Beispiele für derartige Tumorentigene sind 707-AP, AFP, ART-4 (Adenocarcinoma recognized Antigen; AB026125), BAGE,  $\beta$ -Catenin/m, Bcr-abl, CAMEL (AJ012835), CAP-1, CASP-  
 10 8, CDC27/m, CDK4/m, CEA, CT, Cyp-B, DAM, ELF2M, ETV6-AML1, G250, GAGE, z.B. GAGE-4, GnT-V, GP 100HAGE, HAGE, HAST-2, HLA-A\*0201-R170I, HPV-E7, HSP70-2M, hTERT (oder hTRT), iCE, KIAA0205, LAGE, z.B. LAGE-1, LDLR/FUT, MAGE, z.B. MAGE-A, MAGE-B, MAGE-C, MAGE-A1, MAGE-A2 (L18920), MAGE-A3, MAGE-A4 (U10687), MAGE-A6, MAGE-A10; MC1R (Melanocyte Stimulating Hormone  
 15 Receptor; X65634), Myosin/m, Melan-A, Melan-A/MART-1, Muc1, Mucin-1, MUM-1, -2, -3, NA88-A, NY-ESO-1, NY-ESO-1/LAGE-2, p190 minor bcr-abl, Pml/RAR $\alpha$ , PRAME (U65011), Proteinase 3, PSA, PSM, RAGE, z.B. RAGE-3 (U46193), RU1 oder RU2, SAGE, SART-1 (AB006198), SART-2 (AF098066) oder SART-3 (AB020880), SCP1, SSX, z.B. SSX2 (X86175), Survivin, TEL/AML1, TPI/m, TRP-1, TRP-2, TRP-2/INT2, Tyrosinase und  
 20 WT1 (BC046461), VEGF (M32977), VEGFR-2 (AF063658), VEGFR-1 (XM\_497921), PDGF-R (BC032224), Her3 (M34309), Ep-CAM (KSA bzw. GA733-2; M32325 bzw. M33011), PSMA (AF007544), PSA (M26663), PSCA (AF043498), Vimentin (Z19554), Adipose Differentiation Antigen (X97324),  $\beta$ -Actin (M10277), Met-Protoonkogen (J02958), Isoform G250 der Carbonanhydrase (X66839), Cytochrom P450 (AF450132), Cyclin D1  
 25 (X59798), Cyclin (M15796), DAM (X82539), HCV-Polyprotein (L20498), p53 (M14695), MDM2 (X58876), Sperm-Protein (AF015527), Adenovirus-Protein E3,  $\alpha$ -Actinin 4, CD4-Cyclin-abhängige Proteinkinase, KIAA 0020 (D13645), Malic Enzyme (L34035), MYO 1G, Pmel17 (M77348), Wegner's Autoantigen (X56132), Silencing Information Regulator 2-like Protein (AF095714), Ribosomal Protein S2 (BC001795), Multidrug Resistance Protein-3  
 30 (Y17151), Adenovirus-Protein E1a, Adenovirus E1b, Bcr-Abl, PR3, E/L-Selectin, Recoverin, hTERT, und CMV pp65.

Besonders bevorzugte Tumorantigene sind MAGE, insbesondere MAGE-A1 und MAGE-A6, Melan-A, GP100, Tyrosinase, Survivin, CEA (Carcino Embryonic Antigen), Her-2/neu und Mucin-1. Weiterhin bevorzugt ist es, wenn ein erfindungsgemäßes RNA-Gemisch mindestens ein virales Tumorantigen (bspw. HPV-E7 oder HCV-Polyprotein oder Adenovirus-Protein E3, E1a oder E1b) enthält, ggf. in Kombination mit mindestens einem originär humanen, vorzugsweise autologen Tumorantigen des zu behandelnden Patienten. Bevorzugt handelt es sich bei dem autologen Tumorantigen um eines der vorgenannten Antigene, insbesondere MAGE, hierbei insbesondere MAGE-A1 und MAGE-A6, Melan-A, GP100, Tyrosinase, Survivin, CEA (Carcino Embryonic Antigen), Her-2/neu, Mucin-1, PSA, p53, Bcr-Abl, PDGFR, Her3 oder Cyclin. Ganz besonders bevorzugt liegt in einem erfindungsgemäßen RNA-Gemisch ein oder zwei verschiedene virale Tumorantigene in Kombination mit 2 bis 6 verschiedenen autologen Tumorantigenen des Patienten vor. Im Falle eines RNA-Gemisches ohne virale Tumorantigene ist es ebenfalls bevorzugt, dass dieses 2 bis 6 verschiedene Tumorantigene, insbesondere ausgewählt aus der Gruppe der vorgenannten Tumorantigene, enthält.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kodiert die mindestens eine mRNA des Gemisches, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für ein Antigen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus MAGE, insbesondere MAGE-A1 und MAGE-A6, Melan-A, GP100, Tyrosinase und Survivin.

Eine ebenfalls bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft ein Gemisch, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für ein Antigen kodiert, das aus der Gruppe bestehend aus MAGE, insbesondere MAGE-A1, CEA (Carcino Embryonic Antigen), Her-2/neu, Mucin-1 und Survivin ausgewählt ist.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft ein Gemisch, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für ein Antigen kodiert, das aus der Gruppe bestehend aus Telomerase TERT, PR3, WT1, PRAME, Mucin-1 und Survivin.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kodiert die mindestens eine mRNA des Gemisches, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für ein Antigen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus TNC (Tenascin C), EGFRI, SOX9, SEC61G und PTPRZ1.

5

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft ein Gemisch, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für ein Antigen kodiert, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Accession number M77481, Accession number NM\_005363, Accession number  
10 NM\_005511, Accession number M77348, Accession number NM\_000372 und Accession number AF077350.

15

Eine ebenfalls bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft ein Gemisch, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem  
Tumor kodierenden Bereich enthält, für ein Antigen kodiert, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Accession number M77481, Accession number NM\_004363, Accession number M11730, Accession number NM\_002456 und Accession number AF077350.

20

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft ein Gemisch, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für ein Antigen kodiert, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Accession number NM\_003219, Accession number NM\_002777, Accession number NM\_000378, Accession number NM\_006115, Accession number NM\_002456]und Accession number AF077350.

25

Eine weiterhin bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft ein Gemisch, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für ein Antigen kodiert, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Accession number X78565, Accession number AF288738, Accession number  
30 Z46629, Accession number NM\_014302 und Accession number NM\_002851.

Sämtliche in der vorliegenden Erfindung aufgeführten Accession numbers (Zugriffsnummern) beziehen sich auf die jeweiligen Proteinsequenzen, erhalten aus der ncbi (PubMed)-Datenbank, im Internet unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi> (bzw. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=Protein&itool=toolbar>).

5

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist das oder sind die Antigen(e) aus einem Tumor ein Polyepitop des/der Antigens/Antigene aus einem Tumor. Ein „Polyepitop“ eines Antigens bzw. mehrerer Antigene ist eine Aminosäuresequenz, in der mehrere oder viele Regionen des/der Antigens/Antigene repräsentiert werden, die mit dem Antigenbindenden Teil eines Antikörpers oder mit einem T-Zell-Rezeptor in Wechselwirkung treten. Das Polyepitop kann dabei vollständig und unmodifiziert vorliegen. Es kann jedoch gemäß der vorliegenden Erfindung, insbesondere zur Optimierung der Antikörper/Antigen- bzw. T-Zell-Rezeptor/Antigen-Wechselwirkung, auch modifiziert vorliegen. Eine Modifikation gegenüber dem Wildtyp-Polyepitop kann bspw. eine Deletion, Addition und/oder Substitution eines oder mehrerer Aminosäurereste umfassen. Dementsprechend wird/werden in der für das modifizierte Polyepitop kodierenden mRNA der vorliegenden Erfindung gegenüber der für das Wildtyp-Polyepitop kodierenden mRNA ein oder mehrere Nukleotide entfernt, hinzugefügt und/oder ersetzt.

10

15

20

25

30

„Immunogenes Protein“ im Sinne der Erfindung betrifft ein „Fremdprotein“, insbesondere ein „Protein eines Pathogens“, das eine Immunantwort auslöst, sofern es in einen fremden Organismus gelangt. Die Begriffe „immunogenes Protein“, „Fremdprotein“ und „Protein eines Pathogens“ sind synonym zu verwenden. Weiterhin steht der Begriff „Protein“ synonym auch für „Polypeptid“ und „Peptid“. Bei einem solchen immunogenen Protein handelt es sich insbesondere um ein virales oder bakterielles Protein oder ein Pilz-Protein. Erfindungsgemäß sind jedoch auch Proteine jedes beliebigen anderen Pathogens umfasst. Das Auslösen der Immunantwort erfolgt in der Regel durch die Infektion des fremden Organismus (z.B. einem Säugetier, insbesondere einem Mensch) mit einem pathogenen Organismus, z.B. einem Virus, der dieses immunogene Protein enthält oder auf der Oberfläche trägt und durch den Infektionsvorgang mit in den fremden Organismus einbringt. Es ist bevorzugt, dass in dem Organismus, der einmal mit einem solchen immunogenen Protein infiziert wird, die dadurch ausgelöste Immunantwort gespeichert wird, und dass bei einer erneuten Infekti-

on mit diesem Protein diese Immunantwort reaktiviert wird. Es liegt demnach eine sog. Gedächtnis-Immunantwort gegen das immunogene Protein vor. Ein Beispiel für einen solchen Vorgang gibt ein weit verbreitetes Virus, mit dem sich beispielsweise nahezu jedes erwachsene Individuum, insbesondere der Mensch, in seinem Leben bereits infiziert hat, und zwar das  
5 Influenza A oder B Virus. Bei dieser Infektion wird eine Immunantwort gegen die Influenza-Virusproteine, einschließlich der Influenza-Matrixproteine, gebildet. Gelangt ein solches Influenza-Virusprotein, insbesondere ein Influenza-Matrixprotein, erneut in den bereits früher infizierten Organismus, reaktiviert dieser die Immunantwort gegen das/die Protein(e).

10 Immunogene Proteine im Sinne der Erfindung sind vorzugsweise Strukturproteine von Viren, insbesondere Matrixproteine, Capsidproteine und Oberflächenproteine der Lipidmembran. Weitere Beispiele für solche viralen Proteine sind Proteine von Adenoviren, Rhinoviren, Corona-Viren. Besonders bevorzugt ist hierbei das Hepatitis B Oberflächen-Antigen („Hepatitis B Surface Antigen“, nachfolgend als „HBS-Antigen“ bezeichnet). Das HBS-Antigen [Accession number E00121] ist ein fremdes Antigen, das für die meisten Organismen, insbesondere  
15 Säugetiere, vor den allem Mensch, die weder mit dem Hepatitis B Virus (HBV) infiziert sind oder waren oder gegen HBV vakziniert wurden, ein neues Antigen darstellt. Der Nachweis einer Immunreaktion auf fremde Antigenen erfolgt in der Regel effizienter als auf eigene Antigene, wie Tumorantigene, da Zellen, die diese eigenen Antigene tragen, meistens durch das  
20 Immunsystem inaktiviert oder zerstört werden, um eine Autoimmunität zu vermeiden. Eine Immunreaktion auf das HBS-Antigen, kann daher einen Surrogat-Marker für die Effizienz des verabreichten erfindungsgemäßen Gemisches dienen. Weiterhin kann das HBS-Antigen im Zusammenwirken mit einem weiteren immunogenen Protein der Erfindung die Immunantwort des Organismus, dem das erfindungsgemäße Gemisch verabreicht wird, erheblich  
25 verstärken. Ein weiteres bevorzugtes immunogenes Protein ist das CMV pp65 [Accession number M15120].

Ein ganz besonders bevorzugtes immunogenes Protein ist das Influenza-Matrixprotein, genauer das Influenza Matrix-M1-Protein. Es sind zwei Typen des Influenzavirus bekannt, das  
30 Influenza A Virus und das Influenza B Virus. Für beide Typen sind verschiedene Sero-Typen bekannt, die jeweils leichte Sequenzunterschiede zueinander aufweisen. Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft daher ein Gemisch, in welchem die mindestens eine



mRNA, die einen für mindestens ein immunogenes Protein oder Polypeptid kodierenden Bereich enthält, für ein Matrixprotein, bevorzugt ein Influenza-Matrixprotein, besonders bevorzugt das Influenza A-Matrix-M1-Protein oder das Influenza B-Matrix-M1-Protein kodiert.

- 5      Konsequenterweise betrifft eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ein Gemisch, in welchem die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein immunogenes Protein kodierenden Bereich enthält, für ein Matrixprotein, bevorzugt ein Influenza-Matrixprotein, besonders bevorzugt das Influenza A-Matrix-M1-Protein oder das Influenza B-Matrix-M1-Protein, oder für HBS oder für CMV pp65 kodiert.

10

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft ein Gemisch, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein immunogenes Protein kodierenden Bereich enthält, für ein immunogenes Protein kodiert, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Accession number AF348197, Accession number V01099, Accession number  
15      E00121 und Accession number M15120.

Beispiele für bevorzugte erfindungsgemäße immungenetische Proteine sind Proteine weit verbreiteter Pathogene, d.h. Pathogene, mit denen mit großer Wahrscheinlichkeit jeder Organismus, insbesondere Säugetiere, bevorzugt der Mensch, mindestens einmal in seinem Leben  
20      infiziert wird. Hierzu zählen beispielsweise jedes Struktur- oder Nicht-Strukturprotein von:

- Influenzavirus Typ A oder B oder jedes anderen Orthomyxoviren (Influenza Typ C),
- Picornaviren, wie Rhinovirus oder Hepatitis A Virus,
- Togaviren, wie Alphavirus oder Rubivirus, z.B. Sindbis, Semliki-Forest oder Rubellavirus (Masernvirus), Rubellavirus (Rötelnvirus),  
25      - Coronaviren, insbesondere die Subtypen HCV-229E oder HCV-OC43,
- Rhabdoviren, wie Rabiesvirus,
- Paramyxoviren, wie Mumpsvirus,
- Reoviren, wie Rotavirus der Gruppe A, B oder C,
- Hepadnaviren, wie Hepatitis B Virus,  
30      - Papoviren, wie humane Papillomaviren (HPV) jedes Serotyps (von 1 bis 75),
- Adenoviren von Typ 1 bis 47,

- Herpesviren, wie Herpes Simplexvirus 1, 2 oder 3, Cytomegalievirus (CMV), insbesondere bevorzugt CMVpp65, oder Epstein-Barr-Virus (EBV),
- Vacciniaviren und
- dem Bakterium *Chlamydophila pneumoniae* (*Chlamydia pneumoniae*).

5

Beispiele für ebenfalls bevorzugte erfindungsgemäße immungenetische Proteine sind Proteine von Pathogenen, die einen Organismus, insbesondere ein Säugetier, vorzugsweise einen Menschen, selten infizieren. Hierzu gehören zum Beispiel jedes Struktur- oder Nicht-

10

- Flaviviren, wie Denguevirus Typ 1 bis 4, Gelbfiebertvirus, West-Nile-Virus, Japanisches-Enzephalitis-Virus oder Hepatitis C Virus
- Caliciviren,
- Filoviren, wie Ebolavirus,
- Bornaviren,
- Bunyaviren, wie Rift-Valley-Fieber Virus,
- Arenaviren, wie LCMV (Virus der lymphocytären Choriomeningitis) oder Viren des Hämorrhagischen Fiebers,
- Retrovirus, wie HIV und
- Parvoviren.

15

20

Erfindungsgemäß sind ebenfalls funktionelle Fragmente und/oder funktionelle Varianten eines immunogenen Proteins bzw. eines Antigens aus einem Tumor der Erfindung sowie der erfindungsgemäßen mRNA umfasst. „Funktionell“ im Sinne der Erfindung bedeutet, dass das immunogene Protein bzw. das Antigen aus einem Tumor bzw. die mRNA immunologische bzw. immunogene Aktivität aufweist, insbesondere eine Immunantwort in einem Organismus, in dem es fremd ist, auslöst. Die erfindungsgemäße mRNA ist funktionell, wenn sie in ein funktionelles immunogenes Protein bzw. Tumorantigen (oder Fragment hiervon) translatiert werden kann.

25

30

Unter einem „Fragment“ im Sinne der Erfindung ist ein verkürztes immunogenes Protein bzw. Tumorantigen bzw. eine verkürzte mRNA der vorliegenden Erfindung zu verstehen. Es

kann sich hierbei um N-terminal, C-terminal oder intrasequentiell verkürzte Aminosäure- bzw. Nukleinsäuresequenzen handeln.

Die Herstellung erfindungsgemäßer Fragmente ist im Stand der Technik gut bekannt und kann von einem Fachmann unter Anwendung von Standardverfahren durchgeführt werden (siehe z.B. Maniatis et al. (2001), Molecular Cloning: Laboratory Manual, Cold Spring Harbour Laboratory Press). Im allgemeinen kann die Herstellung der Fragmente des immunogenen Proteins bzw. des Antigens durch Modifizieren der DNA-Sequenz, die das Wildtyp-Molekül kodiert, gefolgt von einer Transformation dieser DNA-Sequenz in einen geeigneten Wirt und Expression dieser modifizierten DNA-Sequenz, unter der Voraussetzung, dass die Modifikation der DNA die beschriebenen funktionellen Aktivitäten nicht zerstört, durchgeführt werden. Im Falle der erfindungsgemäßen mRNA kann die Herstellung des Fragments ebenfalls durch Modifizieren der Wildtyp-DNA-Sequenz gefolgt von einer in vitro Transkription und Isolierung der mRNA erfolgen, ebenfalls unter der Voraussetzung, dass die Modifikation der DNA die funktionelle Aktivität der mRNA nicht zerstört. Die Identifizierung eines erfindungsgemäßen Fragments kann beispielsweise über eine Sequenzierung des Fragments und einem nachfolgenden Vergleich der erhaltenen Sequenz mit der Wildtyp-Sequenz erfolgen. Die Sequenzierung kann anhand von Standardverfahren, die im Stand der Technik zahlreich und gut bekannt sind, erfolgen.

Als „Varianten“ im Sinne der Erfindung werden insbesondere solche immunogenen Proteine, Antigene bzw. mRNA bezeichnet, die Sequenzunterschiede zu den entsprechenden Wildtyp-Sequenzen aufweisen. Bei diesen Sequenzabweichungen kann es sich um eine oder mehrere Insertion(en), Deletion(en) und/oder Substitution(en) von Aminosäuren bzw. Nukleinsäuren handeln, wobei eine Sequenzhomologie von mindestens 60%, bevorzugt 70%, stärker bevorzugt 80%, ebenfalls stärker bevorzugt 85%, noch stärker bevorzugt 90% und am meisten bevorzugt 97% vorliegt.

Um die prozentuale Identität zweier Nukleinsäure- oder Aminosäuresequenzen zu bestimmen, können die Sequenzen abgeglichen werden, um nachfolgend miteinander verglichen zu werden. Hierfür können z.B. Lücken in die Sequenz der ersten Aminosäure- bzw. Nukleinsäuresequenz eingeführt werden und die Aminosäuren bzw. Nukleinsäuren an der entspre-

chenden Position der zweiten Aminosäure- bzw. Nukleinsäuresequenz verglichen werden. Wenn eine Position in der ersten Aminosäuresequenz mit der gleichen Aminosäure bzw. der gleichen Nukleinsäure besetzt ist, wie es an einer Position in der zweiten Sequenz der Fall ist, dann sind beide Sequenzen an dieser Position identisch. Die prozentuale Identität zwischen  
5 zwei Sequenzen ist eine Funktion der Anzahl identischer Positionen geteilt durch die Sequenzen.

Die Bestimmung der prozentualen Identität zweier Sequenzen kann anhand eines mathematischen Algorithmus durchgeführt werden. Ein bevorzugtes, jedoch nicht beschränkendes,  
10 Beispiel eines mathematischen Algorithmus, der für den Vergleich zweier Sequenzen herangezogen werden kann, ist der Algorithmus von Karlin et al. (1993), PNAS USA, 90:5873-5877. Ein solcher Algorithmus ist in dem NBLAST-Programm integriert, mit dem Sequenzen identifiziert werden können, die eine gewünschte Identität zu den Sequenzen der vorliegenden Erfindung besitzen. Um einen Lücken-Abgleich (auch "gapped alignment"), wie oben  
15 beschrieben, zu erhalten, kann das "Gapped BLAST"-Programm verwendet werden, wie in Altschul et al. (1997), Nucleic Acids Res, 25:3389-3402 beschrieben.

Funktionelle Varianten im Sinne der Erfindung, können vorzugsweise mRNA-Moleküle sein, die eine erhöhte Stabilität und/oder Translationsrate gegenüber ihren Wildtyp-Molekülen  
20 aufweisen. Ebenfalls kann ein besserer Transport in die Zelle des (Wirts-)Organismus vorliegen. Varianten können insbesondere auch immunogenen Proteine sein, die stabilisiert sind, um einer physiologischen Degradation zu entgehen, bspw. durch Stabilisierung des Proteinrückgrats durch Substitution der amidartigen Bindung, bspw. auch durch den Einsatz von  $\beta$ -Aminosäuren.

Unter den Begriff Varianten fallen insbesondere solche Aminosäuresequenzen, die gegenüber den physiologischen Sequenzen konservative Substitution aufweisen. Als konservative Substitutionen werden solche Substitutionen bezeichnet, bei denen Aminosäuren gegeneinander ausgetauscht werden, die aus der gleichen Klasse stammen. Insbesondere gibt es Aminosäuren mit aliphatischen Seitenketten, positiv oder negativ geladenen Seitenketten, aromatischen  
30 Gruppen in der Seitenketten oder Aminosäuren, deren Seitenketten Wasserstoffbrücken eingehen können, bspw. Seitenketten, die eine Hydroxyfunktion besitzen. Das bedeutet, dass

bspw. eine Aminosäure mit einer polaren Seitenkette durch eine andere Aminosäure mit einer gleichfalls polaren Seitenkette ersetzt wird oder beispielsweise eine durch eine hydrophobe Seitenkette gekennzeichnete Aminosäure durch eine andere Aminosäure mit gleichfalls hydrophober Seitenkette substituiert wird (z.B. Serin (Threonin) durch Threonin (Serin) bzw. Leucin (Isoleucin) durch Isoleucin (Leucin)). Insertionen und Substitutionen sind insbesondere an solchen Sequenzpositionen möglich, die keine Veränderung der dreidimensionalen Struktur hervorrufen oder den Bindungsbereich betreffen. Eine Veränderung einer dreidimensionalen Struktur durch Insertion(en) oder Deletion(en) ist bspw. mit Hilfe von CD-Spektren (Zirkulardichroismus-Spektren) leicht überprüfbar (Urry, 1985, Absorption, circular Dichroism and ORD of Polypeptides, in: Modern Physical Methods in Biochemistry, Neuberger et al. (Hrsg.), Elsevier, Amsterdam).

Ebenfalls umfasst sind Varianten, bei denen ein „codon usage“ erfolgt. Jede Aminosäure wird durch ein Codon, das durch jeweils drei Nukleotide (Triplet) definiert wird, kodiert. Es ist möglich, ein Codon, das eine bestimmte Aminosäure kodiert, gegen ein anderes Codon, das dieselbe Aminosäure kodiert, auszutauschen. Durch die Wahl geeigneter alternativer Codons kann beispielsweise die Stabilität der erfindungsgemäßen mRNA erhöht werden. Hierauf wird nachstehend noch näher eingegangen.

Geeignete Verfahren zur Herstellung von erfindungsgemäßen Varianten mit Aminosäuresequenzen, die gegenüber den Wildtyp-Sequenzen Substitutionen aufweisen, werden bspw. in den Druckschriften US 4,737,462, US 4,588,585, US 4,959,314, US 5,116,943, US 4,879,111 und US 5,017,691 offenbart. Die Herstellung von Varianten im allgemeinen wird insbesondere auch von Maniatis et al, (2001), Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press) beschrieben. Es können hierbei Codons weggelassen, ergänzt oder ausgetauscht werden. Varianten im Sinne der Erfindung können ebenfalls hergestellt werden, indem in die Nukleinsäuren, welche für die Varianten kodieren, Veränderungen eingeführt werden, wie bspw. Insertionen, Deletionen und/oder Substitutionen einer oder mehrerer Nukleotide. Im Stand der Technik sind zahlreiche Verfahren für derartige Veränderungen von Nukleinsäuresequenzen bekannt. Eine der meist verwendeten Technik ist die Oligonukleotid-gerichtete Orts-spezifische Mutagenese (siehe Comack B., Current Protocols in Molecular Biology, 8.01-8.5.9, Ausubel F. et al., Aufl. 1991). Bei dieser Technik wird ein Oli-

gonukleotid synthetisiert, dessen Sequenz eine bestimmte Mutation aufweist. Dieses Oligonukleotid wird dann mit einem Template hybridisiert, das die Wildtyp-Nukleinsäuresequenz enthält. Bevorzugt wird bei dieser Technik ein einzelsträngiges Template verwendet. Nach dem Annealing von Oligonukleotid und Template, wird eine DNA-abhängige DNA-Polymerase eingesetzt, um den zweiten Strang des Oligonukleotids, der komplementär zu dem Template-DNA-Strang ist, zu synthetisieren. Als Ergebnis wird ein Heteroduplex-Molekül erhalten, welches eine Fehlpaarung enthält, die durch die oben erwähnte Mutation in dem Oligonukleotid entsteht. Die Oligonukleotidsequenz wird in ein geeignetes Plasmid eingeführt, dieses wird in eine Wirtszelle eingeführt und in dieser Wirtszelle wird die Oligonukleotid-DNA repliziert. Mit dieser Technik erhält man Nukleinsäuresequenzen mit gezielten Veränderungen (Mutationen), welche für die Herstellung von Varianten gemäß der Erfindung verwendet werden können.

Die vorliegende Erfindung kann vorteilhafterweise in der in der Behandlung und/oder Prophylaxe von Tumorerkrankung und insbesondere bevorzugt in der Behandlung und/oder Prophylaxe von Melanomen, Carzinomen, AML (akute myeloische Leukämie) und Gliom (Glioma) zur Anwendung kommen. Hierfür kann eine Vakzinierung mit dem erfindungsgemäßen Gemisch vorgenommen werden, wobei die für ein Antigen kodierende mRNA für mehrere verschiedene Antigene kodiert, die spezifisch für Melanome sind (z.B. MAGE-A1, MAGE-A6, Melan-A, GP100, Tyrosinase und Survivin) bzw. spezifisch für Carzinome sind (z.B. MAGE-A1, CEA, Her-2/neu, Mucin-1 und Survivin) bzw. spezifisch für AML sind (z.B. Telomerase TERT, PR3, WT1, PRAME, Mucin-1 und Survivin) bzw. spezifisch für Gliom sind (z.B. TNC (Tenascin C), EGFR1 (Epidermal Growth Factor Receptor 1), SOX9, SEC61G und PTPRZ1 (Protein Tyrosine Phosphatase, Rezeptor-Typ, Z-Polypeptid 1). Dadurch wird erfindungsgemäß erreicht, dass ein Melanom bzw. Carzinom bzw. AML bzw. Gliom effektiver bekämpft werden kann, da die Kombination aus verschiedenen für den jeweiligen Tumor spezifischen Antigene ein extrem breites Wirkspektrum aufweisen. Wie bereits beschrieben, enthält das jeweilige Gemisch weiterhin eine für ein immunogenes Protein kodierende mRNA, welche vorzugsweise die Reaktivierung einer Immunantwort vermittelt. Hierbei wird erfindungsgemäß besonders ein Influenza-Matrix-Protein, speziell ein Influenza A oder B Matrix-M1-Protein, bevorzugt. Zusätzlich kann das jeweilige Gemisch das immunogene Protein HBS enthalten.

Demgemäss betrifft eine besonders bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft ein Gemisch, in welchem die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für die Antigene MAGE-A1 [Accession number (Zugriffsnummer) M77481], MAGE-A6 [Accession number NM\_005363], Melan-A [Accession number NM\_005511], GP100 [Accession number M77348], Tyrosinase [Accession number NM\_000372] und Survivin [Accession number AF077350] kodiert und die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein immunogenes Protein oder Polypeptid kodierenden Bereich enthält, für ein Influenza-Matrixprotein [Accession number AF348197 oder Accession number V01099] kodiert. Bevorzugt enthält das Gemisch funktionelle Fragmente und/oder funktionelle Varianten der vorgenannten mRNAs

Konsequenterweise betrifft eine ebenfalls besonders bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ein Gemisch, in welchem die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für die Antigene MAGE-A1 [Accession number M77481], CEA [Accession number NM\_004363], Her-2/neu [Accession number M11730], Mucin-1 [Accession number NM\_002456] und Survivin [Accession number AF077350] kodiert, und die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein immunogenes Protein oder Polypeptid kodierenden Bereich enthält, für ein Influenza-Matrixprotein [Accession number AF348197 oder Accession number V01099] kodiert. Bevorzugt enthält das Gemisch funktionelle Fragmente und/oder funktionelle Varianten der vorgenannten mRNAs.

Eine weitere besonders bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft ein Gemisch, in welchem die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für die Antigene Telomerase TERT [Accession number NM\_003219], PR3 [Accession number NM\_002777], WT1 [Accession number NM\_000378], PRAME [Accession number NM\_006115], Mucin-1 [Accession number NM\_002456] und Survivin [Accession number AF077350] kodiert und die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein immunogenes Protein oder Polypeptid kodierenden Bereich enthält, für ein Influenza-Matrixprotein [Accession number AF348197 oder Accession number V01099]

kodiert. Bevorzugt enthält das Gemisch funktionelle Fragmente und/oder funktionelle Varianten der vorgenannten mRNAs.

5 Eine weitere besonders bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft ein Gemisch, in welchem die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für die Antigene TNC (Tenascin C) [Accession number X78565], EGFR1 („Epidermal Growth Factor Receptor 1“) [Accession number AF288738], SOX9 [Accession number Z46629], SEC61G [Accession number NM\_014302] und PTPRZ1  
10 (Protein Tyrosine Phosphatase, Rezeptor-Typ, Z-Polypeptid 1) [Accession number NM\_002851] kodiert und die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein immunogenes Protein oder Polypeptid kodierenden Bereich enthält, für ein Influenza-Matrixprotein [Accession number AF348197 oder Accession number V01099] kodiert. Bevorzugt enthält das Gemisch funktionelle Fragmente und/oder funktionelle Varianten der  
15 vorgenannten mRNAs.

20 Eine bevorzugte Ausführungsform betrifft ein Gemisch, in welchem die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein immunogenes Protein oder Polypeptid kodierenden Bereich enthält, für ein Matrixprotein, bevorzugt ein Influenza-Matrixprotein [Accession number AF348197 oder Accession number V01099], besonders bevorzugt das Influenza A-Matrix-M1-Protein oder das Influenza B-Matrix-M1-Protein, und für ein HBS-Antigen [Accession number E00121] kodiert. Das Hepatitis B Oberflächen-Antigen ist, wie oben beschrieben, zur Anwendung bei anti-viraler Vakzinierung besonders geeignet.

25 Die mRNA des Gemisches gemäß der Erfindung kann als nackte mRNA und/oder als modifizierte mRNA, insbesondere stabilisierte mRNA, vorliegen. Modifikationen der erfindungsgemäßen mRNA dienen vor allem der Erhöhung der Stabilität der mRNA aber auch einer Verbesserung des Transfers der mRNA in eine Zelle bzw. ein Gewebe eines Organismus. Vorzugsweise weist die mRNA des erfindungsgemäßen Gemisches eine oder mehrere Modifikationen, insbesondere chemische Modifikationen, auf, die zur Erhöhung der Halbwertszeit  
30 der mRNA im Organismus beitragen bzw. den Transfer der mRNA in die Zelle bzw. ein Gewebe verbessern.



In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist der G/C-Gehalt des kodierenden Bereichs der modifizierten mRNA des erfindungsgemäßen Gemisches gegenüber dem G/C-Gehalt des kodierenden Bereichs der Wildtyp-RNA erhöht, wobei die kodierte Aminosäuresequenz der modifizierten mRNA gegenüber der kodierten Aminosäuresequenz der Wildtyp-mRNA vorzugsweise nicht verändert ist.

Diese Modifikation beruht auf der Tatsache, dass für die effiziente Translation einer mRNA die Sequenzabfolge des zu translatierenden Bereichs der mRNA wesentlich ist. Bedeutungsvoll ist hier die Zusammensetzung und die Abfolge der verschiedenen Nukleotide. Insbesondere sind Sequenzen mit erhöhtem G (Guanosin) / C (Cytosin) -Gehalt stabiler als Sequenzen mit einem erhöhten A (Adenosin) / U (Uracil) -Gehalt. Daher werden erfindungsgemäß unter Beibehaltung der translatierten Aminosäureabfolge die Codons gegenüber der Wildtyp-mRNA derart variiert, dass sie vermehrt G/C-Nukleotide beinhalten. Aufgrund der Tatsache, dass mehrere Codons für ein und dieselbe Aminosäure kodieren (sog. „Degeneration des genetischen Codes“), können die für die Stabilität günstigsten Codons ermittelt werden (sog. „alternative Codonverwendung“ oder englisch: „codon usage“).

In Abhängigkeit von der durch die modifizierte mRNA zu kodierenden Aminosäure sind unterschiedliche Möglichkeiten zur Modifikation der mRNA-Sequenz gegenüber der Wildtyp-Sequenz möglich. Im Fall von Aminosäuren, die durch Codons kodiert werden, die ausschließlich G- oder C- Nukleotide enthalten, ist keine Modifikation des Codons erforderlich. So erfordern die Codons für Pro (CCC oder CCG), Arg (CGC oder CGG), Ala (GCC oder GCG) und Gly (GGC oder GGG) keine Veränderung, da kein A oder U vorhanden ist.

Demgegenüber können Codons, welche A- und/oder U-Nukleotide enthalten durch Substitution anderer Codons, welche die gleichen Aminosäuren kodieren, jedoch kein A und/oder U enthalten, verändert werden. Beispiele hierfür sind:

- die Codons für Pro können von CCU oder CCA zu CCC oder CCG verändert werden;
- die Codons für Arg können von CGU oder CGA oder AGA oder AGG zu CGC oder CGG verändert werden;
- die Codons für Ala können von GCU oder GCA zu GCC oder GCG verändert werden;

- die Codons für Gly können von GGU oder GGA zu GGC oder GGG verändert werden.

In anderen Fällen können A- bzw. U-Nukleotide zwar nicht aus den Codons eliminiert werden, jedoch ist es möglich, den A- und U-Gehalt zu verringern, indem Codons verwendet werden, die einen geringeren Anteil A- und/oder U-Nukleotide enthalten. Beispiele hierfür sind:

- die Codons für Phe können von UUU zu UUC verändert werden;
- die Codons für Leu können von UUA, UUG, CUU oder CUA zu CUC oder CUG verändert werden;
- die Codons für Ser können von UCU oder UCA oder AGU zu UCC, UCG oder AGC verändert werden;
- das Codon für Tyr kann von UAU zu UAC verändert werden;
- das Codon für Cys kann von UGU zu UGC verändert werden;
- das Codon His kann von CAU zu CAC verändert werden;
- das Codon für Gln kann von CAA zu CAG verändert werden;
- die Codons für Ile können von AUU oder AUA zu AUC verändert werden;
- die Codons für Thr können von ACU oder ACA zu ACC oder ACG verändert werden;
- das Codon für Asn kann von AAU zu AAC verändert werden;
- das Codon für Lys kann von AAA zu AAG verändert werden;
- die Codons für Val können von GUU oder GUA zu GUC oder GUG verändert werden;
- das Codon für Asp kann von GAU zu GAC verändert werden;
- das Codon für Glu kann von GAA zu GAG verändert werden,
- das Stop-Codon UAA kann zu UAG oder UGA verändert werden.

Im Falle der Codons für Met (AUG) und Trp (UGG) besteht hingegen keine Möglichkeit der Sequenzmodifikation.

Die vorstehend aufgeführten Substitutionen können sowohl einzeln aber auch in allen möglichen Kombinationen zur Erhöhung des G/C-Gehalts der modifizierten mRNA gegenüber der Wildtyp-mRNA (der ursprünglichen Sequenz) verwendet werden. So können beispielsweise alle in der Wildtyp-Sequenz auftretenden Codons für Thr zu ACC (oder ACG) verän-

dert werden. Bevorzugt werden jedoch beispielsweise Kombinationen der vorstehenden Substitutionsmöglichkeiten verwendet:

- 5       - Substitution aller in der ursprünglichen Sequenz (Wildtyp-mRNA) für Thr kodierenden Codons zu ACC (oder ACG) und Substitution aller ursprünglich für Ser kodierenden Codons zu UCC (oder UCG oder AGC);
- 10       - Substitution aller in der ursprünglichen Sequenz für Ile kodierenden Codons zu AUC und Substitution aller ursprünglich für Lys kodierenden Codons zu AAG und Substitution aller ursprünglich für Tyr kodierenden Codons zu UAC;
- 15       - Substitution aller in der ursprünglichen Sequenz für Val kodierenden Codons zu GUC (oder GUG) und Substitution aller ursprünglich für Glu kodierenden Codons zu GAG und Substitution aller ursprünglich für Ala kodierenden Codons zu GCC (oder GCG) und Substitution aller ursprünglich für Arg kodierenden Codons zu CGC (oder CGG);
- 20       - Substitution aller in der ursprünglichen Sequenz für Val kodierenden Codons zu GUC (oder GUG) und Substitution aller ursprünglich für Glu kodierenden Codons zu GAG und Substitution aller ursprünglich für Ala kodierenden Codons zu GCC (oder GCG) und Substitution aller ursprünglich für Gly kodierenden Codons zu GGC (oder GGG) und Substitution aller ursprünglich für Asn kodierenden Codons zu AAC;
- 25       - Substitution aller in der ursprünglichen Sequenz für Val kodierenden Codons zu GUC (oder GUG) und Substitution aller ursprünglich für Phe kodierenden Codons zu UUC und Substitution aller ursprünglich für Cys kodierenden Codons zu UGC und Substitution aller ursprünglich für Leu kodierenden Codons zu CUG (oder CUC) und Substitution aller ursprünglich für Gln kodierenden Codons zu CAG und Substitution aller ursprünglich für Pro kodierenden Codons zu CCC (oder CCG);
- 30       usw.

Vorzugsweise wird der G/C-Gehalt des für das Protein kodierenden Bereichs der modifizierten mRNA um mindestens 7%-Punkte, mehr bevorzugt um mindestens 15%-Punkte, besonders bevorzugt um mindestens 20%-Punkte gegenüber dem G/C-Gehalt des kodierten Bereichs der für das Protein kodierenden Wildtyp-mRNA erhöht.

5

Besonders bevorzugt ist es in diesem Zusammenhang, den G/C-Gehalt der modifizierten mRNA, insbesondere in dem für das Protein kodierenden Bereich, im Vergleich zur Wildtyp-Sequenz maximal zu erhöhen. G/C-maximierte Sequenzen für die codierenden Bereiche einer bevorzugten Auswahl von viralen oder Tumorantigenen, die in einem erfindungsgemäßen RNA-Gemisch eingesetzt werden können, sind in den Figuren 19 bis 81 dargestellt.

10

Eine weitere bevorzugte Modifikation der mRNA des erfindungsgemäßen Gemisches basiert auf der Erkenntnis, dass die Translationseffizienz ebenfalls durch eine unterschiedliche Häufigkeit im Auftreten von tRNAs in Zellen bestimmt wird. Sind daher in einer RNA-Sequenz vermehrt sogenannte "seltene" Codons vorhanden, so wird die entsprechende mRNA deutlich schlechter translatiert als in dem Fall, dass für relativ "häufige" tRNAs kodierende Codons vorhanden sind.

15

Somit wird erfindungsgemäß in der modifizierten mRNA des erfindungsgemäßen Gemisches, der für das Protein, Peptid bzw. Polypeptid kodierende Bereich gegenüber dem entsprechenden Bereich der Wildtyp-mRNA derart verändert, dass mindestens ein Codon der Wildtyp-Sequenz, das für eine in der Zelle relativ seltene tRNA kodiert, gegen ein Codon ausgetauscht, das für eine in der Zelle relativ häufige tRNA kodiert, welche die gleiche Aminosäure trägt wie die relativ seltene tRNA. Durch diese Modifikation werden die RNA-Sequenzen derart modifiziert, dass Codons eingefügt werden, für die häufig vorkommende tRNAs zur Verfügung stehen. Anders ausgedrückt, können durch diese Modifikation erfindungsgemäß alle Codons der Wildtyp-Sequenz, die für eine in der Zelle relativ seltene tRNA kodieren, jeweils gegen ein Codon ausgetauscht werden, das für eine in der Zelle relativ häufige tRNA kodiert, welche jeweils die gleiche Aminosäure trägt wie die relativ seltene tRNA.

20

25

30

Welche tRNAs relativ häufig in der Zelle auftreten und welche demgegenüber relativ selten auftreten, ist einem Fachmann bekannt; vgl. bspw. Akashi, Curr. Opin. Genet. Dev. 2001, 11(6): 660-666.

- 5 Erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist es, den erfindungsgemäß in der modifizierten mRNA erhöhten, insbesondere maximalen, sequenziellen G/C-Anteil mit den "häufigen" Codons zu verknüpfen, ohne die Aminosäuresequenz des durch den kodierenden Bereich der mRNA kodierten Proteins, Peptids bzw. Polypeptids zu verändern. Diese bevorzugte Ausführungsform stellt eine besonders effizient translatierte und stabilisierte mRNA bspw. für  
10 das erfindungsgemäße Gemisch bereit.

- Die Ermittlung einer wie vorstehend beschrieben modifizierten mRNA (Erhöhung des G/C-Gehalts; Austausch von tRNAs) kann anhand des in der WO 02/098443 – deren Offenbarungsgehalt vollinhaltlich in die vorliegende Erfindung einbezogen wird – erläuterten Computerprogramms ermittelt werden. Mit diesem Computerprogramm kann anhand des genetischen Codes bzw. dessen degenerativer Natur die Nucleotid-Sequenz einer beliebigen mRNA  
15 derart modifiziert werden, dass sich ein maximaler G/C-Gehalt in Verbindung mit der Verwendung von Codons, die für möglichst häufig in der Zelle vorkommende tRNAs kodieren, ergibt, wobei die durch die modifizierte mRNA kodierte Aminosäure-Sequenz gegenüber der  
20 nicht-modifizierten Sequenz vorzugsweise nicht verändert ist. Alternativ kann auch nur der G/C-Gehalt oder nur die Codonverwendung gegenüber der ursprünglichen Sequenz modifiziert werden. Der Quellcode in Visual Basic 6.0 (eingesetzte Entwicklungsumgebung: Microsoft Visual Studio Enterprise 6.0 mit Servicepack 3) ist ebenfalls in der WO 02/098443 angegeben.

25

- In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist der A/U-Gehalt in der Umgebung der Ribosomen-Bindungsstelle der modifizierten mRNA des erfindungsgemäßen Gemisches gegenüber dem A/U-Gehalt in der Umgebung der Ribosomen-Bindungsstelle der Wildtyp-mRNA erhöht. Diese Modifikation (ein erhöhter A/U-Gehalt um  
30 die Ribosomen-Bindungsstelle) erhöht die Effizienz der Ribosomen-Bindung an die mRNA. Eine wirksame Bindung der Ribosomen an die Ribosomen-Bindungsstelle (Kozak-Sequenz:

GCCGCCACCAUGG, das AUG bildet das Startcodon) bewirkt wiederum eine effiziente Translation der mRNA.

5 Eine ebenfalls bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft ein erfindungsgemäßes Gemisch, wobei der kodierende Bereich und/oder der 5'- und/oder 3'-nicht-translatierte Bereich der modifizierten mRNA gegenüber der Wildtyp-mRNA derart verändert ist, dass er keine destabilisierenden Sequenzelemente enthält, wobei die kodierte Aminosäuresequenz der modifizierten mRNA gegenüber der Wildtyp-mRNA vorzugsweise nicht verändert ist. Es ist bekannt, dass beispielsweise in den Sequenzen eukaryotischer mRNAs  
10 destabilisierende Sequenzelemente (DSE) auftreten, an welche Signalproteine binden und den enzymatischen Abbau der mRNA *in vivo* regulieren. Daher können zur weiteren Stabilisierung der erfindungsgemäßen modifizierten mRNA gegebenenfalls im für das Protein kodierenden Bereich ein oder mehrere derartige Veränderungen gegenüber dem entsprechenden Bereich der Wildtyp-mRNA vorgenommen werden, so dass dort keine bzw. im wesentlichen keine  
15 destabilisierenden Sequenzelemente enthalten sind. Durch derartige Veränderungen können erfindungsgemäß ebenfalls in den nicht-translatierten Bereichen (3'- und/oder 5'-UTR) vorhandene DSE aus der mRNA eliminiert werden.

Derartige destabilisierende Sequenzen sind bspw. AU-reiche Sequenzen ("AURES"), die in 3'-  
20 UTR-Abschnitten zahlreicher instabiler mRNA vorkommen (Caput et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1986, 83: 1670 bis 1674). Die in dem erfindungsgemäßen Gemisch enthaltenen mRNA-Moleküle sind daher vorzugsweise derart gegenüber der Wildtyp-mRNA verändert, dass sie keine derartigen destabilisierenden Sequenzen aufweisen. Dies gilt auch für solche Sequenzmotive, die von möglichen Endonucleasen erkannt werden, bspw. die Sequenz  
25 GAACAAG, die im 3' UTR-Segment des für den Transferin-Rezeptor kodierenden Gens enthalten ist (Binder et al., EMBO J. 1994, 13: 1969 bis 1980). Auch diese Sequenzmotive werden bevorzugt in der modifizierten mRNA des erfindungsgemäßen Gemisches entfernt.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung weist die modifizierte mRNA des erfindungsgemäßen Gemisches eine 5'-Cap-Struktur auf. Beispiele von  
30 Cap-Strukturen, die erfindungsgemäß verwendet werden können, sind m<sup>7</sup>G(5')ppp (5'(A,G(5')ppp(5')A und G(5')ppp(5')G.

Ferner ist es bevorzugt, dass die modifizierte mRNA des erfindungsgemäßen Gemisches einen Poly(A)-Schwanz, vorzugsweise von mindestens 25 Nukleotiden, stärker bevorzugt von mindestens 50 Nukleotiden, noch stärker bevorzugt von mindestens 70 Nukleotiden, ebenfalls stärker bevorzugt von mindestens 100 Nukleotiden, am stärksten bevorzugt von mindestens 200 Nukleotiden aufweist.

Ebenfalls bevorzugt weist die modifizierte mRNA des erfindungsgemäßen Gemisches mindestens eine IRES und/oder mindestens eine 5'- und/oder 3'-Stabilisierungssequenz auf. Erfindungsgemäß können demnach in die modifizierte mRNA eine oder mehrere sog. IRES (engl. „internal ribosomal entry side“) eingefügt werden. Eine IRES kann so als alleinige Ribosomen-Bindungsstelle fungieren, sie kann jedoch auch zur Bereitstellung einer mRNA dienen, die mehrere Proteine, Peptide bzw. Polypeptide kodiert, die unabhängig voneinander durch die Ribosomen translatiert werden sollen ("multicistronische mRNA"). Beispiele erfindungsgemäß verwendbarer IRES-Sequenzen sind diejenigen aus Picornaviren (z.B. FMDV), Pestviren (CFFV), Polioviren (PV), Enzephalo-Myocarditis-Viren (ECMV), Maul-und-Klauenseuche-Viren (FMDV), Hepatitis-C-Viren (HCV), Klassisches-Schweinefieber-Viren (CSFV), Murines-Leukoma-Virus (MLV), Simean-Immundefizienz-Viren (SIV) oder Cricket-Paralysis-Viren (CrPV).

Weiterhin bevorzugt weist die modifizierte mRNA des erfindungsgemäßen Gemisches mindestens eine 5'- und/oder 3'-Stabilisierungssequenz auf. Diese Stabilisierungssequenzen in den 5'- und/oder 3'- nicht-translatierten Bereichen bewirken eine Erhöhung der Halbwertszeit der mRNA im Cytosol. Diese Stabilisierungssequenzen können eine 100%ige Sequenzhomologie zu natürlich vorkommenden Sequenzen, die in Viren, Bakterien und Eukaryoten auftreten, aufweisen, können aber auch teilweise oder vollständig synthetischer Natur sein. Als Beispiel für stabilisierende Sequenzen, die in der vorliegenden Erfindung verwendbar sind, können die nicht-translatierten Sequenzen (UTR) des  $\beta$ -Globingens, bspw. von *Homo sapiens* oder *Xenopus laevis*, genannt werden. Ein anderes Beispiel einer Stabilisierungssequenz weist die allgemeine Formel (C/U)CCAN<sub>x</sub>CCC(U/A)Py<sub>x</sub>UC(C/U)CC auf, die im 3'UTR der sehr stabilen mRNA enthalten ist, die für  $\alpha$ -Globin,  $\alpha$ -(I)-Collagen, 15-Lipoxygenase oder für Tyrosin-Hydroxylase kodiert (vgl. Holcik et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997, 94: 2410 bis

2414). Selbstverständlich können derartige Stabilisierungssequenzen einzeln oder in Kombination miteinander als auch in Kombination mit anderen, einem Fachmann bekannten Stabilisierungssequenzen verwendet werden.

- 5 In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung weist die modifizierte mRNA des erfindungsgemäßen Gemisches mindestens ein Analoges natürlich vorkommen-  
der Nukleotide auf. Dieses/diese Analoges/Analoga dient/dienen der weiteren Stabilisierung  
der modifizierten mRNA, wobei dies auf der Tatsache beruht, dass die in den Zellen vor-  
kommenden RNA-abbauenden Enzyme als Substrat vorzugsweise natürlich vorkommende  
10 Nukleotide erkennen. Durch Einfügen von Nukleotid-Analoga in die RNA kann daher der  
RNA-Abbau erschwert werden, wobei die Auswirkung auf die Translationseffizienz bei Ein-  
fügen dieser Analoga, insbesondere in den kodierenden Bereich der mRNA, einen positiven  
oder negativen Effekt auf die Translationseffizienz haben kann. In einer keineswegs abschlie-  
ßenden Aufzählung können als Beispiele erfindungsgemäß verwendbarer Nukleotidanaloga  
15 Phosphoramidate, Phosphorthioate, Peptidnukleotide, Methylphosphonate, 7-  
Deazaguanosin, 5-Methylcytosin und Inosin genannt werden. Die Herstellung derartiger Ana-  
loga sind einem Fachmann bspw. aus den US-Patenten 4,373,071, US 4,401,796, US  
4,415,732, US 4,458,066, US 4,500,707, US 4,668,777, US 4,973,679, US 5,047,524, US  
5,132,418, US 5,153,319, US 5,262,530 und 5,700,642 bekannt. Erfindungsgemäß können  
20 derartige Analoga in nicht-translatierten und translatierten Bereichen der modifizierten  
mRNA vorkommen.

- Vorzugsweise kann die modifizierte mRNA des erfindungsgemäßen Gemisches, die einen für  
mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, zusätzlich einen wei-  
25 teren funktionellen Abschnitt enthalten, der bspw. für ein die Immunantwort förderndes Cy-  
tokin (Monokin, Lymphokin, Interleukin oder Chemokin, wie IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-  
6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, INF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , GM-CSF, LT- $\alpha$  oder Wachstumsfaktoren,  
wie hGH, kodiert.

- 30 Einem Fachmann sind verschiedene Verfahren geläufig, die beschriebenen Modifikationen  
vorzunehmen. Einige dieser Verfahren wurden bereits in dem obigen Abschnitt zu den Vari-  
anten der Erfindung beschrieben. Beispielsweise kann zur Substitution von Codons in der



erfindungsgemäßen modifizierten mRNA im Falle kürzerer kodierender Bereiche (die für biologisch wirksame oder antigene Proteine oder Peptide kodieren) die gesamte mRNA chemisch unter Verwendung von Standardtechniken synthetisiert werden.

- 5 Bevorzugt werden allerdings Substitutionen, Additionen oder Eliminierungen von Basen unter Verwendung einer DNA-Matrize zur Herstellung der modifizierten mRNA mit Hilfe von Techniken der gängigen zielgerichteten Mutagenese eingeführt (siehe z.B. Maniatis et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 3. Aufl., Cold Spring Harbor, NY, 2001). Bei einem solchen Verfahren wird zur Herstellung der mRNA ein
- 10 entsprechendes DNA-Molekül *in vitro* transkribiert. Diese DNA-Matrize besitzt einen geeigneten Promotor, bspw. einen T7 -oder SP6-Promotor, für die *in vitro* Transkription, dem die gewünschte Nukleotidsequenz für die herzustellende mRNA und ein Terminationsignal für die *in vitro* Transkription folgen. Erfindungsgemäß wird das DNA-Molekül, das die Matrize des herzustellenden RNA-Konstrukts bildet, durch fermentative Vermehrung und anschlie-
- 15 ßende Isolierung als Teil eines in Bakterien replizierbaren Plasmids hergestellt. Als für die vorliegende Erfindung geeignete Plasmide können bspw. die Plasmide pT7Ts (GenBank-Zugriffsnummer U26404; Lai et al., Development 1995, 121: 2349 bis 2360), pGEM®-Reihe, bspw. pGEM®-1 (GenBank-Zugriffsnummer X65300; von Promega) und pSP64 (GenBank-Zugriffsnummer X65327) genannt werden; vgl. auch Mezei und Storts, Purification of PCR
- 20 Products, in: Griffin und Griffin (Hrsg.), PCR Technology: Current Innovation, CRC Press, Boca Raton, FL, 2001.

- Es kann so unter Verwendung kurzer synthetischer DNA-Oligonukleotide, die an den entstehenden Schnittstellen kurze einzelsträngige Übergänge aufweisen, oder durch chemische
- 25 Synthese hergestellte Gene die gewünschte Nukleotidsequenz nach einem Fachmann geläufigen molekularbiologischen Methoden in ein geeignetes Plasmid cloniert werden (vgl. Maniatis et al., supra). Das DNA-Molekül wird dann aus dem Plasmid, in welchem es in einfacher oder mehrfacher Kopie vorliegen kann, durch Verdauung mit Restriktionsendonukleasen ausgeschnitten.

30

In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist die modifizierte mRNA des erfindungsgemäßen Gemisches mit mindestens einem kationischen oder polykationischen

Agens komplexiert oder kondensiert ist. Bevorzugt handelt es sich bei einem solchen kationischen oder polykationischen Agens um ein Agens, das aus der Gruppe bestehend aus Protamin, Poly-L-Lysin, Poly-L-Arginin und Histonen ausgewählt ist.

- 5 Durch diese Modifikation der erfindungsgemäßen mRNA kann der wirksame Transfer der modifizierten mRNA in die zu behandelnden Zellen bzw. das zu behandelnde Gewebe bzw. den zu behandelnden Organismus dadurch verbessert werden, dass die modifizierte mRNA mit einem kationischen Peptid oder Protein assoziiert oder daran gebunden ist. Insbesondere ist dabei die Verwendung von Protamin als polykationisches, Nukleinsäure-bindendes Protein  
10 besonders wirksam. Die Verwendung anderer kationischer Peptide oder Proteine, wie Poly-L-Lysin oder Histonen, ist selbstverständlich ebenfalls möglich. Diese Vorgehensweise zur Stabilisierung der modifizierten mRNA wird beispielsweise in EP-A-1083232 beschrieben, deren diesbezüglicher Offenbarungsgehalt in die vorliegende Erfindung vollumfänglich eingeschlossen ist.

15

Die vorstehend beschriebenen, sämtlichen Modifikationen der mRNA des erfindungsgemäßen Gemisches können im Sinne der Erfindung einzeln oder in Kombinationen miteinander auftreten.

- 20 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft ein erfindungsgemäßes Gemisch zur Verwendung als pharmazeutische Zusammensetzung.

- Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung, die ein erfindungsgemäßes Gemisch enthält sowie pharmazeutisch geeignete  
25 Hilfs- und/oder Trägerstoffe. Damit wird erfindungsgemäß auch eine Kombination der erfindungsgemäßen mRNAs mit pharmazeutisch akzeptablen Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffen offenbart. Entsprechende Herstellungswege sind bei „Remington's Pharmaceutical Sciences“ (Mack Pub. Co., Easton, PA, 1980) offenbart, das Bestandteil der Offenbarung der vorliegenden Erfindung ist. Vorzugsweise enthält die pharmazeutische Zusammensetzung der  
30 vorliegenden Erfindung zusätzlich mindestens einen RNase-Inhibitor, vorzugsweise RNasin.

Für die parenterale Verabreichung kommen als Trägerstoffe bspw. steriles Wasser, sterile Kochsalzlösungen, Polyalkylenglykole, hydrogenierte Naphthalen und insbesondere biokompatible Lactidpolymere, Lactid/Glycolidcopolymer oder Polyoxyethylen-/Polyoxypropylencopolymere in Betracht. Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen können Füllsubstanzen oder Substanzen, wie Lactose, Mannitol, Substanzen zur kovalenten Anknüpfung von Polymeren, wie z.B. Polyethylenglykol, an erfindungsgemäße Inhibitoren, Komplexierung mit Metallionen oder Einschluß von Materialien in oder auf besondere Präparationen von Polymerverbindungen, wie z.B. Polylactat, Polyglykolsäure, Hydrogel oder auf Liposomen, Mikroemulsion, Micellen, unilamellare oder multilamellare Vesikel, Erythrozyten-Fragmente oder Sphäroplasten, enthalten. Die jeweiligen Ausführungsformen der pharmazeutischen Zusammensetzung werden abhängig vom physikalischen Verhalten, beispielsweise in Hinblick auf die Löslichkeit, die Stabilität, Bioverfügbarkeit oder Abbaubarkeit gewählt. Kontrollierte oder konstante Freisetzung der erfindungsgemäßen Wirkstoffkomponente in der Zusammensetzung schließt Formulierungen auf der Basis lipophiler Depots ein (z.B. Fettsäuren, Wachse oder Öle). Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden auch Beschichtungen erfindungsgemäßer Substanzen oder Zusammensetzungen, enthaltend solche Substanzen, nämlich Beschichtungen mit Polymeren offenbart (z.B. Poloxamere oder Poloxamine). Weiterhin können erfindungsgemäßen Substanzen bzw. Zusammensetzungen protektive Beschichtungen, z.B. Proteaseinhibitoren oder Permeabilitätsverstärker, aufweisen. Bevorzugte Träger sind typischerweise wässrige Trägermaterialien, wobei Wasser zur Injektion (WFI) oder Wasser, gepuffert mit Phosphat, Citrat oder Acetat usw. verwendet wird, und der pH typischerweise auf 5,0 bis 8,0, vorzugsweise 6,0 bis 7,0, eingestellt wird. Der Träger bzw. das Vehikel wird zusätzlich vorzugsweise Salzbestandteile enthalten, z.B. Natriumchlorid, Kaliumchlorid oder andere Komponenten, welche die Lösung bspw. isotonisch machen. Weiterhin kann der Träger neben den vorstehend genannten Bestandteilen zusätzliche Komponenten, wie humanes Serumalbumin (HSA), Polysorbat 80, Zucker oder Aminosäuren, enthalten.

Die Art und Weise der Verabreichung und die Dosierung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung hängen von der zu behandelnden Erkrankung und deren Fortschrittsstadium, wie auch dem Körpergewicht, dem Alter und dem Geschlecht des Patienten ab. Die Konzentration der modifizierten mRNA in derartigen Formulierungen kann daher

innerhalb eines weiten Bereichs von 1 µg bis 100 mg/ml variieren. Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung wird vorzugsweise parenteral, bspw. intravenös, intraarteriell, subkutan, intramuskulär, dem Patienten verabreicht. Ebenso ist es möglich, die pharmazeutische Zusammensetzung topisch oder oral zu verabreichen.

5

Konsequenterweise ist von der vorliegenden Erfindung ebenfalls ein Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere Krebs- bzw. Tumorerkrankungen bzw. eine Vakzinierung zur Prävention der vorstehend genannten Erkrankungen bereitgestellt, welches das Verabreichen der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung an einen Patienten, insbesondere einen Menschen, umfasst.

10

Erfindungsgemäß ist es bevorzugt, dass die pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung weiterhin ein oder mehrere Adjuvanz/Adjuvanzien enthält. Hierdurch kann eine Erhöhung der Immunogenizität der pharmazeutischen Zusammensetzung bewirkt werden. Unter "Adjuvans" ist erfindungsgemäß jede chemische oder biologische Verbindung zu verstehen, die eine spezifische Immunantwort begünstigt. In Abhängigkeit der verschiedenen Arten von Adjuvanzien können diesbezüglich verschiedene Mechanismen in Betracht kommen. Bspw. bilden Verbindungen, die eine Endocytose der in der pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltenen modifizierten mRNA durch dendritische Zellen (DC) fördern, eine erste Klasse von verwendbaren Adjuvanzien. Andere Verbindungen, welche die Reifung der DC erlauben, bspw. Lipopolysaccharide, TNF- $\alpha$  oder CD40-Ligand, sind eine weitere Klasse geeigneter Adjuvanzien. Allgemein kann jedes das Immunsystem beeinflussende Agens von der Art eines "Gefahrssignals" (LPS, GP96, Oligonucleotide mit dem CpG-Motiv) oder Cytokine, wie GM-CSF, als Adjuvans verwendet werden, welche es erlauben, eine Immunantwort gegen ein Antigen, das durch die modifizierte mRNA kodiert wird, zu erhöhen und/oder gerichtet zu beeinflussen. Insbesondere sind dabei die vorstehend genannten Cytokine bevorzugt. Weitere bekannte Adjuvanzien sind Aluminiumhydroxid, das Freud'sche Adjuvans sowie die vorstehend genannten stabilisierenden kationischen Peptide bzw. Polypeptide, wie Protamin. Des weiteren sind Lipopeptide, wie Pam3Cys, ebenfalls besonders geeignet, um als Adjuvanzien in der pharmazeutischen Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung eingesetzt zu werden; vgl. Deres et al, Nature 1989, 342: 561-564.

15

20

25

30

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Gemisches, das die folgenden Schritte umfaßt:

- a. *in vitro* Transkription mindestens einer Template-DNA, kodierend für mindestens ein Antigen aus einem Tumor,
- b. *in vitro* Transkription mindestens einer Template-DNA, kodierend für mindestens ein immunogenes Protein,
- c. Degradation der Template-DNA mit geeigneten Mitteln,
- d. Isolierung der in den Schritten a. und b. erhaltenen mRNA mit geeigneten Mitteln,
- e. Mischen der in Schritt d. isolierten mRNAs.

Vorgehensweisen zur *in vitro* Transkription wurden bereits vorstehend beschrieben und sind im Stand der Technik bekannt (siehe z.B. Maniatis et al., supra). Erfindungsgemäß verwendbare Antigene aus einem Tumor sowie immunogene Proteine wurden ebenfalls vorstehend beschrieben. Die Degradation der Template-DNA in Schritt c. kann vorzugsweise durch eine (im Stand der Technik wohlbekannte) DNase- Behandlung erfolgen. Die Isolierung der mRNA kann durch vorzugsweise mehrere aufeinanderfolgende Präzipitations- und/oder Extraktionsprozesse erfolgen. Hierbei kommt beispielsweise eine LiCl-Präzipitation, eine Ethanol/NaCl-Präzipitation und eine Phenol/Chloroform-Extraktion in Betracht. Weitere Verfahren sind dem Fachmann gut bekannt. Ferner kann sich eine weitergehende Aufreinigung mittels Chromatographie anschliessen. Die isolierten mRNAs können zum Mischen vorzugsweise in Wasser, ebenfalls bevorzugt bei gleichen Konzentrationen, vorliegen. Es können jedoch auch unterschiedliche Konzentrationen gewählt werden. Geeignete Bedingungen und Konzentrationen unter denen die mRNAs vorteilhaft gemischt werden können sind dem Fachmann ebenfalls gut bekannt.

Es ist weiterhin bevorzugt, dass die isolierte und/oder gemischte mRNA in wässrigen Lösungsmittel vorliegt. Hierbei kann es sich beispielsweise um PBS handeln. PBS kann hierbei je nach Geeignetheit in verschiedenen Konzentrationen vorliegen, z.B. 1 x PBS oder 10 x PBS. Weiterhin kann es sich um isotonische Kochsalzlösung handeln, die auch mit HEPES gepuffert sein kann. Besonders bevorzugt ist allerdings die Verwendung von Ringer-Lactat-Lösung (Fa. Fresenius). Bei Verwendung von Ringer-Lactat-Lösung als Puffer wurde von den Erfindern erstmals eine gegenüber dem Stand der Technik 5-fach höhere Effektivität erzielt.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft die Verwendung eines erfindungsgemäßen Gemisches und/oder einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Krebs- bzw. Tumorerkrankungen, beispielsweise Melanom, wie malignem  
5 Melanom, Hautmelanom, Carzinom, wie Coloncarzinom, Lungencarcinom, wie kleinzelligem Lungencarcinom, Adenocarcinom, Prostatacarcinom, Speiseröhrencarcinom, Brustcarcinom, Nierencarcinom, Sacrom, Myelom, Leukämie, insbesondere akuter myeloischer Leukämie, Gliom, Lymphomen, und Blastomen. Bei Tumorerkrankungen kodiert die erfindungsgemäße für ein Tumorantigen kodierende mRNA vorzugsweise für ein tumorspezifisches Oberflächenantigen (TSSA).  
10

Ein ebenfalls weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft die Verwendung eines erfindungsgemäßen Gemisches zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebs- bzw. Tumorerkrankungen, beispielsweise Melanom, wie malignem Melanom, Hautmelanom, Carzinom, wie Coloncarzinom, Lungencarcinom, wie kleinzelligem Lungencarcinom, Adenocarcinom, Prostatacarcinom, Speiseröhrencarcinom, Brustcarcinom, Nierencarcinom, Sacrom, Myelom, Leukämie, insbesondere akuter myeloischer Leukämie, Gliom, Lymphomen, und Blastomen. Bei Tumorerkrankungen kodiert die erfindungsgemäße für ein Tumorantigen kodierende mRNA vorzugsweise für ein tumorspezifisches Oberflächenantigen (TSSA). Der  
15 Begriff „Arzneimittel“ und der Begriff „pharmazeutische Zusammensetzung“ sind erfindungsgemäß synonym zu verstehen.  
20

Die vorliegende Erfindung wird nachfolgend anhand von Figuren und Beispielen weiter illustriert, ohne dass diese dazu gedacht sind, die Gegenstände der vorliegenden Erfindung  
25 hierauf zu beschränken.

#### **Figuren:**

In den nachfolgenden Figuren 1 bis 13, die RNA-Nukleinsäuresequenzen darstellen, ist das  
30 Start-Codon und gegebenenfalls auch das Stop-Codon jeweils in Fettdruck-Buchstaben angegeben. Grau unterlegt sind die Sequenzabschnitte, die die nicht translatierte Region (untrans-

lated region, UTR) des humanen alpha-globin Gens betreffen, welches die mRNA stabilisiert und ferner die Translation der mRNA erhöht.

- 5      Figur 1      zeigt die Melan A- $\alpha$ g- A<sub>70</sub>RNA-Nukleinsäuresequenz
- Figur 2      zeigt die Tyrosinase- $\alpha$ gA<sub>70</sub> RNA-Nukleinsäuresequenz
- Figur 3      zeigt die MAGE A1- $\alpha$ gA<sub>70</sub> RNA-Nukleinsäuresequenz
- 10    Figur 4      zeigt die MAGE A6- $\alpha$ GA<sub>70</sub> RNA-Nukleinsäuresequenz
- Figur 5      zeigt die Survivin- $\alpha$ gA<sub>70</sub> RNA-Nukleinsäuresequenz
- Figur 6      zeigt die HER-2/neu- $\alpha$ gA<sub>70</sub> RNA-Nukleinsäuresequenz
- 15    Figur 7      zeigt die CEA - $\alpha$ gA<sub>70</sub> RNA-Nukleinsäuresequenz
- Figur 8      zeigt die Mucin1- $\alpha$ gA<sub>70</sub> RNA-Nukleinsäuresequenz
- 20    Figur 9      zeigt die GP100- $\alpha$ gA<sub>70</sub> RNA-Nukleinsäuresequenz
- Figur 10     zeigt die  $\beta$ g -FLUWT- $\alpha$ gA<sub>70</sub> RNA-Nukleinsäuresequenz. Es handelt sich um  
                          die Nukleinsäuresequenz einer Varianten – eine Punktmutation enthaltend –  
                          des Influenza A/Hong Kong/1/68 Matrixprotein. Accession number  
25                    AF348197
- Figur 11     zeigt die  $\beta$ g-FLUGC rich- $\alpha$ gA<sub>70</sub> RNA-Nukleinsäuresequenz. Es handelt sich  
                          um die GC-angereicherte Nukleinsäuresequenz, die für ein Protein kodiert,  
                          das identisch zu dem Influenza A/PR/8/34 Matrixprotein, Accession number  
30                    V01099, ist.

Figur 12 zeigt die HBS- $\alpha$ gA<sub>70</sub> RNA-Nukleinsäuresequenz

Die vorgenannten in den Figuren dargestellten RNA-Sequenzen enthalten sowohl den codierenden Bereich als auch weitere Sequenzen am 5'- und am 3'-Terminus. Am 3'-Terminus können bspw., wie in den Figuren dargestellt, Kozak-Sequenzen bzw. Ribosomen-Bindungssequenzen vorliegen. Am 5'-Terminus kann eine Poly-A-Sequenz, bspw. aus einem Globin-Gen ( $\alpha$  oder  $\beta$ ), vorliegen. Bei den vorgenannten Sequenzen wurde jeweils die nicht translatierte  $\alpha$ -Globin-Sequenz flankierend am 5'- und am 3'-Ende die codierenden Bereiche der bezeichneten Gene angefügt.

Figur 13 zeigt die Auswirkung der Verwendung verschiedenen Puffer auf die Expression von mRNA. Hierzu wurden verschiedenen Mäusen verschiedene Injektionsansätze (enthaltend mRNA, kodierend für Luziferase, und jeweils unterschiedliche Puffer) ins Ohr injiziert und die Expressionsrate durch Messung der Luziferaseaktivität mittels Lichtemission bestimmt. Die genaue Versuchsdurchführung wird im nachfolgenden Beispiel 2 erläutert. Die Messungen wurden alle 15 Sekunden für 45 Sekunden vorgenommen. Entsprechend sind die Werte in Fig. 13 auf der x-Achse in jeweils drei Säulen für jeden der Puffer dargestellt. Auf der Y-Achse ist die Expressionsrate in NLU/sec. Maus wiedergegeben. Wie zu erkennen ist, liegt die Expressionsrate des Injektionsansatzes, der Ringer-Lactat-Lösung als Puffer enthält, extrem höher als bei den anderen verwendeten Puffersystemen.

Figur 14: In Figur 14 ist der Verlauf des klinischen Versuchs dargestellt. Hierbei sind zwei verschiedene Versuchsanordnungen gezeigt (I (obere Tabelle), II (untere Tabelle)). W (=Wochen). Nach der ersten Versuchsanordnung wurde zunächst alle zwei Wochen injiziert, später im Abstand von 4 Wochen (X indiziert Verabreichung). Nach der zweiten Versuchsanordnung wurde 2x in den ersten beiden Wochen injiziert, dann alle 4 Wochen. Die Injektionen (jeweils identisch in den beiden Versuchsanordnungen) wurden den Patienten der beiden Versuchsanordnungen jeweils parallel intradermal in das linke und rechte Bein verabreicht. Die injizierten Lösungen enthielten bei beiden Versuchsan-



ordnungen ein erfindungsgemäßes RNA-Gemisch, das sich aus Tumorantigen-RNA (Survivin, CEA, Mucin-1, Her-2/neu, MAGE-A1) und viraler Antigen-RNA (Influenza matrix GC rich, HBS) in gleichen absoluten Mengen zusammensetzt. Die verabreichten Tumorantigen-RNAs entsprachen den in den Figuren 3 (MAGE-A1), 5 (Survivin), 6 (HER2 neu) und 7 (CEA) bzw. 8 (Mucin1) dargestellten Sequenzen. Das verabreichte virale Antigen HBS entsprach der Sequenz in Figur 12 und das weitere virale Antigen der in Figur 11 dargestellten FLU-GC rich Sequenz. Bei letzterer handelt es sich um die einzige im verabreichten Gemisch enthaltene G/C optimierte Sequenz. Insgesamt wurden 200 µg RNA der vorbezeichneten Antigene in 300 µl Ringer-Laktatlösung aufgelöst. Den Patienten wurden hiervon ca. 100 µl der Lösung (pro Injektion) in das linke bzw. rechte Bein verabreicht. Die restliche Lösung verblieb in der Injektionsspritze. Jeweils einen Tag nach der Verabreichung des RNA-Gemisches wurde den Patienten GM-CSF, ebenfalls intradermal in das Bein, verabreicht.

Die Darstellung des Agarose-Gels zeigt die Banden der acht verschiedenen RNA-Antigene im erfindungsgemäßen Gemisch.

Figur 15 : Figur 15 zeigt die Versuchsanordnung 1 (Arm 1) mit insgesamt 16 behandelten Patienten, die an malignen Erkrankungen leiden (RCC: Nierenzellcarcinom, Ovarialkarzinom oder Brustkrebs) bzw. (Arm 2) 11 Patienten mit RCC oder colorektalem Carcinom. Es handelt sich jeweils um die Angabe der Primärtumore. Die Patienten zeigen allerdings auch metastasierende Sekundärtumore. Die Patienten wurden einer Computertomographie unterzogen (CT-Scan). Auf diese Weise wurde der Status der Patienten (S: stabil, P: progressiv oder R: regressiv) ermittelt.

Figur 16 : Figur 16 zeigt die intrazelluläre Cytokin-Anfärbung. Es wurde die zelluläre Immunantwort über FACS Analyse ausgewertet. Nach verschiedenen Zeitpunkten (T) wurden die Blutzellen geerntet und eingefroren. Nach T 8 werden alle Proben ausgewertet, indem die IFN-gamma-Sekretion analysiert und als Aktivierungsmarker für eine CD4-T-Zell-Antwort oder CD8-T-Zell-

Antwort angesehen wurde. Der verabreichte erfindungsgemäße RNA-Cocktail wurde hierbei getrennt nach Stimulatoren (Flu und HBS) oder Tumorantigenen (der Rest) untersucht.

- 5    Figur 17 :    In den Auftragungen von Figur 17 wird der Verlauf der gemessenen Zellzahlen für CD4- bzw. CD8-Zellen bei drei verschiedenen Patienten dargestellt. Die Auftragungen zeigen die Korrelation der biochemischen Befunde (siehe Beispiel 4) und der klinischen Ergebnisse beim Patienten. Beim Patienten 1 zeigte sich klinische Stabilität zu allen Zeitpunkten, zu denen CT-Scans (vor  
10    Behandlung und jeweils vierteljährlich danach) aufgenommen wurden (SSSS). Patient 2 (Pat2) hingegen wies zum Zeitpunkt des letzten CT-Scans einen progressiven Krankheitsverlauf auf (SSSP). Progressiver Krankheitsverlauf korreliert mit geringeren CD4- bzw. CD8-Zelltitern. Aufgetragen sind % der Interferon-gamma-positiven Zellen pro Patient.
- 15    Figur 18 :    Figur 18 zeigt Darstellungen aus CT-Scans, wobei die Lunge des Patienten vor (links) bzw. nach (rechts) Vakzinierung mit dem erfindungsgemäßen RNA-Gemisch dargestellt ist. Wie durch die Tumorgroße (siehe Pfeile) dieses Sekundärtumors in der Lunge dargestellt, hat sich diese bei den Patienten nach  
20    6-monatiger Behandlung signifikant verkleinert.

Die Figuren 19 bis 81 stellen RNA-Sequenzen von verschiedenen, jeweils bezeichneten Genen dar, die in Hinblick auf deren jeweiligen G/C-Gehalt sequenzoptimiert wurden. Die Sequenzoptimierung erfolgte nach dem in der veröffentlichten Patentanmeldung WO  
25    2002/098443 beschriebenen Verfahren, d.h. die Sequenzen weisen – ohne zu einer Veränderung des hierdurch jeweils codierten Proteins zu führen – einen maximalen G/C-Gehalt auf, wodurch eine Stabilisierung der RNA erreicht wird. Alle Sequenzen der Figuren 19 bis 81 (welche nur den codierenden Bereich darstellen) können in einem erfindungsgemäßen RNA-Gemisch, bevorzugt unter Modifizierung am 3'- und oder 5'-Terminus (bspw. unter Hinzufügung einer Kozak-Sequenz oder eines Poly-Schwanzes oder einer Ribosomen-Bindungsstelle),  
30    enthalten sein.

**Beispiele:****Beispiel 1: Herstellung des erfindungsgemäßen Gemisches**

5

Die mRNA wurde durch *in vitro* Transkription geeigneter Template-DNA und anschliessender Extraktion und Aufreinigung der mRNA erhalten. Hierzu können Standardverfahren verwendet, die im Stand der Technik zahlreich beschrieben werden und dem Fachmann geläufig sind. Beispielsweise Maniatis et al. (2001), Molecular Cloning: Laboratory Manual, Cold Spring Harbour Laboratory Press. Gleiches gilt auch für die Sequenzierung der mRNA, die sich der (nachfolgend beschriebenen) Aufreinigung der mRNA anschloss. Hier wurde insbesondere das NBLAST-Programm verwendet, wie bereits oben beschrieben.

10

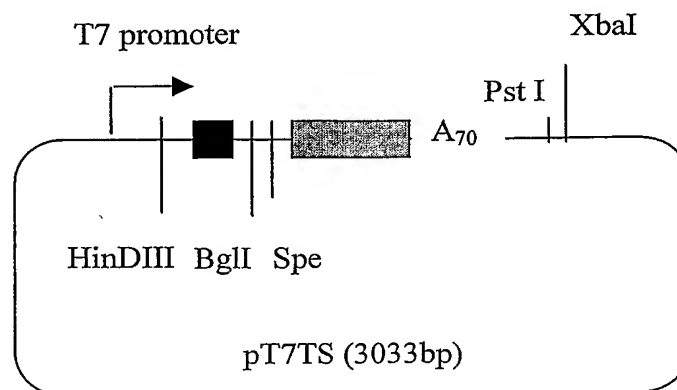
Die Herstellung der erfindungsgemäßen Gemische erfolgte generell gemäß nachfolgender Vorgehensweise:

15

1. Vektor

Die Gene, welche für die in den jeweiligen Gemischen eingesetzten mRNAs kodieren, wurden in den Plasmidvektor pT7TS eingeführt. pT7TS enthält nicht translatierte Regionen des alpha- oder des beta-Globingens sowie einen polyA-Schwanz von 70 Nukleotiden:

20



25

■ Xenopus  $\beta$ -globin 5'Untranslated region:  
GCTTGTTCCTTTTGCAGAAGCTCAGAATAAACGCTCAACTTTGGC

5 ■ Xenopus  $\beta$ -Globin 3' nicht translatierte Region ("Untranslated region"):  
GACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAACCAGCCTCAAGAACACCC-  
GAATGGAGTCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTACAA-  
AATGTTGTCCCCCAAATGTAGCCATTCGTATCTGCTCCTAATAAA-  
AAGAAAGTT TCTTCACATTCTA  
oder  
human  $\alpha$ -Globin nicht translatierte Region: CTAGTGACTGA-  
10 TAGCCCGCTGGGCCTCCCAACGGGCCCTCCTCCCCTCCTTGCACC

**Abbildung:** Graphik des Plasmidvektors pT7TS

Es wurden Plasmide hoher Reinheit mit dem Qiagen Endo-free Maxiprep Kit oder mit dem Machery-Nagel GigaPrep Kit erhalten. Die Sequenz des Vektors wurde über eine  
15 Doppelstrang-Sequenzierung vom T7 Promotor bis zur PstI- oder XbaI-Stelle kontrolliert und dokumentiert. Plasmide, deren einklonierte Gensequenz korrekt und ohne Mutationen ist, wurden für die *in vitro* Transkription benutzt.

## 2. Gene

20 Die Gene, welche für erfindungsgemäßen Gemische eingesetzten mRNAs kodieren, wurden mittels PCR amplifiziert oder aus den (oben beschriebenen) Plasmiden extrahiert. Für die erfindungsgemäßen „carcinoma“- bzw. „meloma“- bzw. „AML“-Gemische wurden folgende Konstrukte eingesetzt:

25 HBS (Accession number E00121):  
Plasmid-Fragment HindIII/ NsiI blunt (= mit stumpfem Ende) in T7TS HindIII/SpeI blunt

FLUWT (Accession number AF348197):  
Plasmid-Fragment SpeI blunt in T7TS BglII blunt/SpeI blunt

FLUGC-reich kodiert für ein Matrix M1 Protein, das 60%, vorzugsweise 65%, stärker bevorzugt 70%, ebenfalls stärker bevorzugt 80%, ebenfalls stärker bevorzugt 85%, am stärksten bevorzugt 90% Sequenzhomologie zu dem Protein mit der Accession number V01099: Plasmid-Fragment BglII/SpeI in T7TS BglII/SpeI

5

GP100 (Accession number M77348):

PCR-Fragment SpeI in T7TS HindIII blunt/SpeI

MAGE-A1 (Accession number M77481):

10 

Plasmid-Fragment HindIII/SpeI in T7TS HindIII/SpeI

MAGE-A6 (Accession number: NM\_005363):

PCR-Fragment SpeI in T7TS HindIIIblunt/SpeI

15 

Her2/neu (Accession number: M11730):

PCR-Fragment HindIII/SpeI in T7TS HindIII/SpeI

Tyrosinase (Accession number: NM\_000372):

Plasmid-Fragment EcoRI blunt in T7TS HindIII blunt/SpeI blunt

20

Melan-A (Accession number: NM\_005511):

Plasmid-Fragment NotI blunt in T7TS HindIII blunt/SpeI blunt

CEA (Accession number: NM\_004363):

25 

PCR-Fragment HindIII/SpeI in T7TS HindIII/SpeI

CMV pp65 (Accession number: M15120):

PCR-Fragment BamHI/SpeI in T7TS BglII/SpeI

30 

Tert (Accession number: NM\_003219):

PCR fragment HindIII/SpeI in T7TS HindIII/SpeI

WT1 (Accession number: NM\_000378):

Plasmid fragment EcoRV/KpnI blunt in T7TS HindIII blunt/SpeI blunt

PR3 (Accession number: NM\_002777):

- 5 Plasmid fragment EcoR1 blunt/XbaI in T7TS HindIII blunt/SpeI

PRAME (Accession number: NM\_006115):

Plasmid fragment BamH1 blunt/XbaI in T7TS HindIII blunt/SpeI

- 10 Survivin (Accession number AF077350):

PCR-Fragment HindIII/SpeI in T7TS HindIII/SpeI

Mucin1 (Accession number NM\_002456):

Plasmid-Fragment: SacI blunt/BamHI in T7TS HindIII blunt/BglII

15

Tenascin (Accession number X78565):

PCR fragment BglII blunt/SpeI in T7TS HindIII blunt/SpeI

EGFR1 (Accession number AF288738):

- 20 PCR fragment HindIII/SpeI in T7TS HindIII/Spe I

Sox9 (Accession number Z46629):

PCR fragment HindIII/SpeI in T7TS HindIII/SpeI

- 25 Sec61G (Accession number NM\_014302):

PCR fragment HindIII/SpeI in T7TS HindIII/SpeI

PTRZ1 (Accession number NM\_002851):

PCR fragment EcoRV/SpeI in T7TS HindIII blunt/SpeI

30

### 3. *in vitro* Transkription

### 3.1. Herstellung Protein-freier DNA

500 µg von jedem der vorbeschriebenen Plasmide wurden in einem Volumen von 2,5 ml durch einen Verdau mit dem Restriktionsenzym PstI oder XbaI in einem 15 ml Falcon Röhrchen linearisiert. Dieses geschnittene DNA-Konstrukt wurde in die RNA Produktionseinheit überführt. 2,5 ml einer Mischung aus Phenol/Chloroform/Isoamylalkohol wurde zu der linearisierten DNA zugegeben. Das Reaktionsgefäß wurde für 2 Minuten gevortext und für 5 Minuten bei 4.000 rpm zentrifugiert. Die wässrige Phase wurde abgehoben und mit 1,75 ml 2-Propanol in einem 15 ml Falcon Röhrchen vermischt. Dieses Gefäß wurde 30 Minuten bei 4.000 rpm zentrifugiert, der Überstand verworfen und 5 ml von 75% Ethanol zugegeben. Das Reaktionsgefäß wurde für 10 Minuten bei 4.000 rpm zentrifugiert und der Ethanol wurde entfernt. Das Gefäß wurde nochmals für 2 Minuten zentrifugiert und die Reste des Ethanols wurden mit einer Mikroliter-Pipettenspitze entfernt. Das DNA Pellet wurde dann in 500 µl RNase-freien Wasser aufgelöst (1 µg/µl).

### 3.2. enzymatische mRNA-Synthese

#### Materialien:

- T7 Polymerase: aufgereinigt aus einem *E.coli*-Stamm, der ein Plasmid mit dem Gen für die Polymerase enthält. Diese RNA-Polymerase verwendet als Substrat nur T7 Phagen-Promotor-Sequenzen (Fa. Fermentas),
- NTPs: chemisch synthetisiert und über HPLC aufgereinigt. Reinheit über 96% (Fa. Fermentas),
- CAP Analogon: chemisch synthetisiert und über HPLC aufgereinigt. Reinheit über 90% (Fa. Trilink),
- RNase Inhibitor: Rnasin, Injectable grade, rekombinant hergestellt (*E.coli*) (Fa. Fermentas),

- DNase: Vertrieb als Medikament über Apotheken als Pulmozym® (dornase alfa) (Fa. Roche).

In ein 15 ml Falcon Röhrchen wird folgendes Reaktionsmix pipettiert:

- 5 100 µg linearisierte proteinfreie DNA,
- 400 µl 5x Puffer (Tris-HCl pH 7.5, MgCl<sub>2</sub>, Spermidin, DTT, Inorganische Pyrophosphatase 25 U),
- 20 µl Ribonuclease Inhibitor (rekombinant, 40 U/µl);
- 80 µl rNTP-Mix (ATP, CTP, UTP 100mM) , 29µl GTP (100 mM);
- 10 116 µl Cap Analog (100 mM);
- 50 µl T7 RNA Polymerase (200 U/µl) ;
- 1045 µl RNase-freies Wasser.

Das Gesamtvolumen betrug 2 ml und wurde für 2 Stunden bei 37 °C im Heizblock inkubiert.

- 15 Danach wurden 300 µl DNase: Pulmozyme™ (1 U/µl) zugegeben und die Mischung wurde für weitere 30 Minuten bei 37 °C inkubiert. Hierbei wurde das DNA-Template enzymatisch abgebaut.

## 5. Aufreinigung der mRNAs

20

### 5.1. LiCl-Präzipitation (Lithium-Chlorid/Ethanol-fällung)

Bezogen auf 20-40 µg RNA wurde diese folgendermaßen durchgeführt:

#### LiCl-Fällung 25 µl LiCl-Lösung [8M]

- 30 µl WFI („water for injection“, Wasser zur Injektion) wurden zu dem Transkriptionsansatz
- 25 (20 µl) gegeben und vorsichtig gemischt. In das Reaktionsgefäß wurden 25 µl LiCl-Lösung zugegeben und die Lösungen mindestens 10 Sekunden gevortext. Der Ansatz wurde bei –20°C für mindestens 1 Stunde inkubiert. Das verschlossene Gefäß wurde anschließend bei 4°C mit 4.000 rpm für 30 Minuten zentrifugiert. Der Überstand wurde verworfen.

#### Waschen

- 30 Es wurden 5 µl 75%iger Ethanol zu jedem Pellet zugegeben (unter der Sicherheitswerkbank). Die verschlossenen Gefäße wurden 20 Minuten bei 4°C mit 4.000 rpm zentrifugiert. Der Ü-



berstand wurde verworfen (unter der Sicherheitswerkbank) und es wurde nochmals 2 Minuten bei 4°C mit 4.000 rpm zentrifugiert. Der Überstand wurde vorsichtig mit einer Pipette entfernt (unter der Sicherheitswerkbank). Danach wurde das Pellet ca. 1 Stunde getrocknet (unter der Sicherheitswerkbank).

## 5 Resuspension

Zu den gut getrockneten Pellets wurden je 10 µl WFI gegeben (unter der Sicherheitswerkbank). Das jeweilige Pellet wurde sodann in einem Schüttelgerät über Nacht bei 4°C gelöst.

### 5.2. Endreinigung

- 10 Die Endreinigung erfolgte durch Phenol-Chloroform-Extraktion. Sie kann ebenfalls mittels Anionenaustauschchromatographie erfolgen (z.B. MEGAclean™ von Fa. Ambion oder Rneasy von Fa. Qiagen). Nach dieser Aufreinigung der mRNA, wurde die RNA gegen Isopropanol und NaCl präzipitiert (1 M NaCl 1:10, Isopropanol 1:1, gevortext, 30' bei 4.000 rpm und 4 °C zentrifugiert und das Pellet wurde mit 75% Ethanol gewaschen). Die
- 15 mittels Phenol-Chloroform-Extraktion aufgereinigte RNA wurde in RNase freiem Wasser gelöst und mindestens 12 Stunden bei 4 °C inkubiert. Die Konzentration jeder mRNA wurde bei OD<sub>260</sub> Absorption gemessen. (Die Chlorophorm-Phenol-Extraktion erfolgte nach Sambrook J., Fritsch E.F., and Maniatis T., in Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY, Vol. 1,2,3 (1989)).

20

### 6. Mischen der mRNAs

Die aufgereinigten mRNAs wurden in der für das jeweilige erfindungsgemäße mRNA Gemisch gewünschten Zusammensetzung gemischt.

- Es wurden gleiche Mengen von jeder in dem jeweiligen erfindungsgemäßen Gemisch enthaltenen mRNA gemischt und die Lösung wurde durch Gefriertrocknen oder durch Alkohol-
- 25 Präzipitation (Isopropanol oder Ethanol mit NaCl) lyophilisiert. Das Pellet wurde in RNase-freiem Wasser mit einer Konzentration von 5 mg/ml resuspendiert.

- Nachfolgend wurde diese Lösung je nach Bedarf mit einem Puffer verdünnt. Bevorzugt verwendete Puffer hierfür waren:
- 30

Ringer-Lactat-Lösung (Fresenius) oder PBS (Phosphat gepufferte Saline) oder isotonischer Kochsalzlösung, welche auch durch HEPES gepuffert werden kann.

Hierbei ist besonders hervorzuheben, dass den Erfindern mit der Ringer-Lactat-Lösung als verwendetem Puffer eine 5-fach höhere Effektivität erzielt wurde, als mit allen anderen verwendeten Puffern. Solche Werte sind im Stand der Technik bislang nicht bekannt. Nähere Daten hierzu ergeben sich aus Beispiel 2 (s. unten)

Die Verdünnungen wurden bis zu einer finalen Konzentration für die Injektion (ca. 0,6 µg/µl RNA, es wurde eine Variationsbreite von 0,1 µg/µl bis zu 10 µg/µl verwendet, bevorzugt wurde die Konzentration auf 0,6 oder 0,8 oder 1 µg/µl eingestellt) vorgenommen. Das Gemisch wurde je nach Bedarf mit stabilisierenden kationischen Agenzien, wie z. B. Protamin, versetzt (ca. 0,12 µg/µl, es wurde eine Variationsbreite von 0,01 µg/µl bis zu 10 µg/µl verwendet, bevorzugt wurde die Konzentration auf 0,12 oder 0,16 oder 0,2 µg/µl eingestellt). Das Gemisch wurde bei -20 bis -80 °C stabil aufbewahrt, ggf. wurde es vor einer Injektion für kürzere Zeit auch bei Raumtemperatur 4 °C bis vor Injektion aufbewahrt.

## Beispiel 2: Auswirkung verschiedener Puffer auf die Expressionsrate

Um die Effektivität verschiedener Puffer zu testen, wurde folgendes Experiment durchgeführt:

Es wurden mehreren Mäusen jeweils gleiche Mengen an mRNA, die für Luziferase aus *Photinus pyralis* kodiert, ins Ohr injiziert, wobei die mRNA in getrennten Versuchsansätzen in verschiedenen Puffern (s. Beispiel 1) aufgenommen war. Die Injektionsansätze pro Ohr enthielten die folgenden Zusammensetzungen:

### Injektionsansatz mit Ringer-Lactat-Lösung

20µl 1mg/ml mRNA

80µl 1 x Ringer Lactat (#2620521, Fa. Fresenius-Kabi)

Injektionsansatz mit PBS

20µl 1mg/ml mRNA  
 50µl 2 x PBS (Standard-Lösung)  
 5 30µl Wasser (H<sub>2</sub>O)

Injektionsansatz mit HEPES/NaCl

20µl 1mg/ml mRNA  
 50µl 2 x Puffer (20mM Hepes, pH 7,4, 300 mM NaCl)  
 10 30µl Wasser (H<sub>2</sub>O)

Die Mäuse wurden 15 Stunden nach der Injektion durch cervicale Dislokation getötet. Die Ohren wurden entfernt, rasiert, unter Stickstoff zerkleinert und anschliessend in Lysepuffer (25 mM TrisHCl pH 7,5, 2 mM EDTA, 10% Glycerol, 1% Triton X-100; frische Zugabe von  
 15 DTT auf 2 mM und PMSF auf 1 mM) homogenisiert. Die Homogenisierung erfolgte auf Eis. Nachfolgend wurde das Homogenisat bei 4 °C für 10 Min bei maximaler Umdrehung in einer Mikrozentrifuge (Microfuge) zentrifugiert. Der Überstand wurde danach abgenommen, das Lysat aliquotiert und bei –80°C gelagert.

20 Der Nachweis der Luziferaseaktivität wurde anhand eines Standardverfahren durchgeführt („Luciferase Reporter Gene Assay, constant light signal Chemilumineszenz-Assay zur quantitativen Bestimmung der Luciferase-Aktivität in transfizierten Zellen“, optimiert für den Gebrauch mit Luminometern, Fa. Roche, Best. Nr. 1 897 667). Zusammengefasst, erfolgte die – jeweils doppelt durchgeführte - Bestimmung der Luziferaseaktivität durch die Messung  
 25 der Lichtemission von 50 µl Lysat nach Zugabe von 300 µl Messpuffer (25 mM Glycylglycin pH 7,8, 15 mM Magnesiumsulfat, 5 mM ATP (frisch zugegeben)) und 100 µl Luciferin (250 µM in Wasser) als Substrat. Die Messungen erfolgten gegen eine leere Platte (LP) und gegen mRNA, kodierend für lacZ in PBS („lacZ mRNA“) als Negativkontrollen. Im Ergebnis (s. Figur 13) ergibt sich eine bei weitem höhere Expression von Luziferase, wenn die Luziferase  
 30 mRNA in der Ringer-Lactat-Lösung aufgenommen wurde, im Vergleich zu den Injektionsansätzen, in denen die Luziferase mRNA in PBS oder in HEPES/NaCl-Puffer aufgenommen wurde.

### Beispiel 3: Stabilisierung der mRNA des erfindungsgemäßen Gemisches

5 Als eine beispielhafte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Gemisches wurde die Nukleinsäuresequenz des codierenden Bereichs der in dem Gemisch enthaltenen mRNAs bezüglich ihres G/C-Gehalts optimiert. Zur Ermittlung der Sequenz einer erfindungsgemäß modifizierten mRNA wurde das bereits oben erwähnte, und in der WO 02/098443 beschriebene, Computerprogramm verwendet, das mit Hilfe des genetischen Codes bzw. dessen degenerativer Natur die Nucleotid-Sequenz einer beliebigen mRNA derart modifiziert, dass sich ein maximaler G/C-Gehalt in Verbindung mit der Verwendung von Codons, die für möglichst häufig in der Zelle vorkommende tRNAs codieren, ergibt, wobei die durch die modifizierte mRNA codierte Aminosäure-Sequenz gegenüber der nicht-modifizierten Sequenz vorzugsweise identisch ist. Alternativ kann auch nur der G/C-Gehalt oder nur die Codonverwendung gegenüber der ursprünglichen Sequenz modifiziert werden. Der Quellcode in Visual Basic 6.0 (eingesetzte Entwicklungsumgebung: Microsoft Visual Studio Enterprise 6.0 mit Servicepack 3) ist ebenfalls in der WO 02/098443 offenbart.

### 20 Beispiel 4: Klinische Versuche

Die Durchführung der klinischen Versuche bei den mit erfindungsgemäßen RNA-Gemischen behandelten Patienten findet sich in Figur 14 beschrieben. Zur Überprüfung der klinischen Ergebnisse wurden parallel Untersuchungen von Blutproben vorgenommen, die den Patienten vor und während der Behandlung entnommen wurden. Die Blutproben wurden dann auf 25 Ifn- $\gamma$  positive Zellen (CD4- und CD8-Zellen) hin untersucht und deren Anteil an der Gesamtzahl der Zellen bei jedem einzelnen behandelten Patienten bestimmt. Die Zu- oder Abnahme dieser Zellzahlen korreliert mit dem klinischen Phänotyp der Patienten und erweist sich somit als Marker für den Therapieerfolg.

30

Im einzelnen wurden periphere Blutmonozyten (PBMCs) den Patienten am Tag der ersten Vakzinierung, am Tag der vierten Vakzinierung (T4) etc. entnommen und durch Ficoll-

Gradienten gereinigt und in flüssigem Stickstoff gefroren. Am Ende der Vakzinierungsperiode wurde ein Röhrchen (Vial) aufgetaut, mit 10 µg eines erfindungsgemäßen mRNA-Gemisches, enthaltend gleiche Mengen an Tumorantigenen (Survivin + Mage-A1+Her2neu+Mucin1+CEA) oder gleichen Mengen von viralen Antigenen (Influenza GC rich + HBS), transfiziert. Die Transfektion wurde durch Elektroporation durchgeführt. Die Zellen wurden in Kultur gegeben und nach einer Woche durch neu transfizierte, aufgetaute autologe periphere Blutmonozyten re-stimuliert. Nach einer weiteren Woche der Kultivierung wurden wiederum einige neu transfizierte, autologe, aufgetaute periphere Blutmonozyten zur Kultur hinzugefügt. 6 Stunden später wurden die Zellen gesammelt, fixiert und permeabilisiert, und zwar unter Verwendung des Cytofix-Cytoperm Kits von BD-Pharmingen. Ein Cocktail von Antikörpern wurde verwendet, um die Zellen anzufärben: CD4-FITC, Antiferon-γ PE und CD8 PercP. Nach dem Waschen wurden die Zellen durch FACS analysiert.

Die Auftragungen gemäß Figuren 16 und 17 zeigen die Anzahl von CD4 oder CD8 T-Lymphocyten, die gegenüber den Antigen-Cocktails reaktiv sind (Interferon-γ positive Zellen). Es gibt unter den am Ende der Behandlung gesammelten Zellen mehr reaktive Zellen als unter den im Blut zur Beginn der Behandlung gesammelten Zellen. Dies lässt darauf schließen, dass die Injektionen des aktiven RNA-Gemisches eine antivirale (Flu- und/oder Hbs) und eine Antitumor- (Her2neu und/oder Survivin und/oder Mucin-1 und/oder Her2 und/oder CEA) Zellantwort ausgelöst hat. In einigen Patienten (im wesentlichen vier und zehn) wurden mehr reaktive Zellen im Blut am Ende der Behandlung gesammelt als zu Beginn der Behandlung. In Figur 17 stellt SSS eine stabilisierte Erkrankung nach drei konsekutiven CT-Scans dar. P bedeutet Progression.

## Patentansprüche

- 5        1. Gemisch enthaltend mRNA zur Vakzinierung, wobei mindestens eine mRNA einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält und mindestens eine weitere mRNA einen für mindestens ein immunogenes Protein kodierenden Bereich enthält.
- 10       2. Gemisch nach Anspruch 1, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für ein Antigen kodiert, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus MAGE, insbesondere MAGE-A1 und MAGE-A6, Melan-A, GP100, Tyrosinase und Survivin.
- 15       3. Gemisch nach Anspruch 1, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für ein Antigen kodiert, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus MAGE, insbesondere MAGE-A1, CEA (Carcino Embryonic Antigen), Her-2/neu, Mucin-1 und Survivin.
- 20       4. Gemisch nach Anspruch 1, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für ein Antigen kodiert, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Telomerase TERT, PR3, WT1, PRAME, Mucin-1 und Survivin.
- 25       5. Gemisch nach Anspruch 1, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für ein Antigen kodiert, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus TNC (Tenascin C), EGFR1, SOX9, SEC61G und PTPRZ1.
- 30       6. Gemisch nach Anspruch 1, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für ein Antigen kodiert, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Accession number M77481, Accession

number NM\_005363, Accession number NM\_005511, Accession number M77348, Accession number NM\_000372 und Accession number AF077350.

5 7. Gemisch nach Anspruch 1, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für ein Antigen kodiert, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Accession number M77481, Accession number NM\_004363, Accession number M11730, Accession number NM\_002456 und Accession number AF077350.

10 8. Gemisch nach Anspruch 1, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für ein Antigen kodiert, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Accession number NM\_003219, Accession number NM\_002777, Accession number NM\_000378, Accession number NM\_006115, Accession number NM\_002456 und Accession number AF077350.

15 9. Gemisch nach Anspruch 1, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für ein Antigen kodiert, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Accession number X78565, Accession number AF288738, Accession number Z46629, Accession number NM\_014302 und Accession number NM\_002851.

20 10. Gemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein immunogenes Protein kodierenden Bereich enthält, für ein Matrixprotein, bevorzugt ein Influenza-Matrixprotein, besonders bevorzugt das Influenza A-Matrix-M1-Protein oder das Influenza B-Matrix-M1-Protein, oder für HBS oder für CMV pp65 kodiert.

25 30 11. Gemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein immunogenes Protein kodierenden Bereich enthält, für ein immunogenes Protein kodiert, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Accession number AF348197, Accession number V01099, Accession number E00121 und Accession number M15120.

12. Gemisch nach Anspruch 1, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für die Antigene MAGE-A1, MAGE-A6, Melan-A, GP100, Tyrosinase und Survivin kodiert und die  
5 mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein immunogenes Protein kodierenden Bereich enthält, für ein Influenza-Matrixprotein kodiert.
13. Gemisch nach Anspruch 1, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für die Antigene  
10 MAGE-A1, CEA, Her-2/neu, Mucin-1 und Survivin kodiert und die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein immunogenes Protein kodierenden Bereich enthält, für ein Influenza-Matrixprotein kodiert.
14. Gemisch nach Anspruch 1, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für die Antigene Te-  
15 lomerase TERT, PR3, WT1, PRAME, Mucin-1 und Survivin kodiert und die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein immunogenes Protein kodierenden Bereich enthält, für ein Influenza-Matrixprotein kodiert.
15. Gemisch nach Anspruch 1, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein Antigen aus einem Tumor kodierenden Bereich enthält, für die Antigene  
20 TNC, EGFR1, SOX9, SEC61G und PTPRZ1 und die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein immunogenes Protein kodierenden Bereich enthält, für ein Influenza-Matrixprotein kodiert.
16. Gemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 15, wobei die mindestens eine mRNA, die einen für mindestens ein immunogenes Protein kodierenden Bereich enthält, für ein  
25 Matrixprotein, bevorzugt ein Influenza-Matrixprotein, besonders bevorzugt das Influenza A-Matrix-M1-Protein oder das Influenza B-Matrix-M1-Protein, und für ein  
30 HBS-Antigen kodiert bzw. kodieren.



17. Gemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 16, wobei die mRNA als nackte mRNA vorliegt.

18. Gemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 17, wobei die mRNA als modifizierte mRNA, insbesondere als stabilisierte mRNA, vorliegt.

19. Gemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 18, wobei der G/C-Gehalt des kodierenden Bereichs der modifizierten mRNA gegenüber dem G/C-Gehalt des kodierenden Bereichs der Wildtyp-RNA erhöht ist, wobei die kodierte Aminosäuresequenz der modifizierten mRNA gegenüber der kodierten Aminosäuresequenz der Wildtyp-mRNA vorzugsweise nicht verändert ist.

20. Gemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 19, wobei der A/U-Gehalt in der Umgebung der Ribosomen-Bindungsstelle der modifizierten mRNA gegenüber dem A/U-Gehalt in der Umgebung der Ribosomen-Bindungsstelle der Wildtyp-mRNA erhöht ist.

21. Gemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 20, wobei der kodierende Bereich und/oder der 5'- und/oder 3'-nicht-translatierte Bereich der modifizierten mRNA gegenüber der Wildtyp-mRNA derart verändert ist, dass er keine destabilisierenden Sequenzelemente enthält, wobei die kodierte Aminosäuresequenz der modifizierten mRNA gegenüber der Wildtyp-mRNA vorzugsweise nicht verändert ist.

22. Gemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 21, wobei die modifizierte mRNA eine 5'-Cap-Struktur und/oder einen Poly(A)-Schwanz, vorzugsweise von mindestens 25 Nukleotiden, stärker bevorzugt von mindestens 50 Nukleotiden, noch stärker bevorzugt von mindestens 70 Nukleotiden, ebenfalls stärker bevorzugt von mindestens 100 Nukleotiden, am stärksten bevorzugt von mindestens 200 Nukleotiden, und/oder mindestens eine IRES und/oder mindestens eine 5'- und/oder 3'-Stabilisierungssequenz aufweist.

23. Gemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 22, wobei die modifizierte mRNA mindestens ein Analoges natürlich vorkommender Nukleotide aufweist.

24. Gemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 23, wobei die modifizierte mRNA mit mindestens einem kationischen oder polykationischen Agens komplexiert oder kondensiert ist.

25. Gemisch nach Anspruch 24, wobei das kationische oder polykationische Agens ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Protamin, Poly-L-Lysin, Poly-L-Arginin und Histonen.

26. Gemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 25 zur Verwendung als pharmazeutische Zusammensetzung.

27. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend ein Gemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 25 sowie pharmazeutisch geeignete Hilfs- und/oder Trägerstoffe.

28. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 27, wobei diese zusätzlich mindestens einen RNase-Inhibitor, vorzugsweise RNasin, enthält.

29. Verfahren zur Herstellung eines Gemisches nach einem der Ansprüche 1 bis 26, folgende Schritte umfassend:

- a. *in vitro* Transkription mindestens einer Template-DNA, kodierend für mindestens ein Antigen aus einem Tumor,
- b. *in vitro* Transkription mindestens einer Template-DNA, kodierend für mindestens ein immunogenes Protein,
- c. Degradation der Template-DNA mit geeigneten Mitteln,
- d. Isolierung der in den Schritten a. und b. erhaltenen mRNA mit geeigneten Mitteln,
- e. Mischen der in Schritt d. isolierten mRNAs.

30. Verfahren nach Anspruch 29, in welchem die mRNA aus den Schritten d. und e. in wässrigen Lösungsmittel vorliegt.

5 31. Verwendung eines Gemisches nach einem der Ansprüche 1 bis 26 und/oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 27 bis 28 zur Behandlung von Krebs- bzw. Tumorerkrankungen, beispielsweise Melanom, wie malignem Melanom, wie malignem Melanom, Hautmelanom, Carzinom, wie Coloncarzinom, Lungencarcinom, wie kleinzelligem Lungencarcinom, Adenocarcinom, Prostatacarcinom, Speiseröhrencarcinom, Brustcarcinom, Nierencarcinom, Sacrom, Myelom, Leukämie, insbesondere akuter myeloischer Leukämie, Gliom, Lymphomen, und  
10 Blastomen.

32. Verwendung eines Gemisches nach einem der Ansprüche 1 bis 26 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebs- bzw. Tumorerkrankungen, beispielsweise Melanom, wie malignem Melanom, Hautmelanom, Carzinom, wie Coloncarzinom, Lungencarcinom, wie kleinzelligem Lungencarcinom, Adenocarcinom, Prostatacarcinom, Speiseröhrencarcinom, Brustcarcinom, Nierencarcinom, Sacrom, Myelom, Leukämie, insbesondere akuter myeloischer Leukämie, Gliom, Lymphomen, und  
15 Blastomen.



### Figur 2

### Tyrosinase- $\alpha$ gA<sub>70</sub> RNA sequence

[illegible]





Figur 5

### Survivin- $\alpha$ gA<sub>70</sub> RNA sequence

[illegible]



Figur 6

**HER2 neu- $\alpha$ gA<sub>70</sub> RNA sequence**

GGGAGACAAGCUUAGCACCAUGGAGCUGGCGGCCUUGUGCCGCUGGGGGC  
UCCUCCUCGCCCUCUUGCCCCCGGAGCCGCGAGCACCCAAGUGUGCACC  
GGCACAGACAUGAAGCUGCGGCUCCUUGCCAGUCCCGAGACCCACCUGGA  
CAUGCUCGCGCCACCUCUACCAGGGCUGCCAGGUGGUGCAGGGAAACCUGG  
AACUCACCUACCUGGCCACCAUGCCAGCCUGUCCUUCUUGCAGGAUAUC  
CAGGAGGUGCAGGGCUACGUGCUCUACGUCACACAACCAAGUGAGGCGAGGU  
CCCACUGCAGAGGCGUGCGGAUUGUGCGAGGCGACCCAGCUCUUGAGGACA  
ACUAUGCCCUGGCCGUGCUAGACAAUGGAGACCCGCGUGAACAAUACCACC  
CCUGUCACAGGGGGCCUCCCCAGGAGGCCUGCGGGAGCUGCAGCUUCGAAG  
CCUCACAGAGAUUCUUGAAAGGAGGGGUCUUGAUCCAGCGGAACCCCCAGC  
UCUGCUACCAGGACACGAUUUUGUGGAAGGACAUCUUCACAAAGAACAAC  
CAGCUGGCUCUCACACUGAUAGACACCAACCGCUCUCGGGCCUGGCCACCC  
CUGUUCUCCGAUGUGUAAGGGCUCCCGCGUGCUGGGGAGAGAGUUCUGAGG  
AUUGUCAGAGCCUGACGCGCACUGUCUGUGCCGGUGGCUGUGCCCCGCGUC  
AAGGGGCCACUGCCCACUGACUGCUGCCAUGAGCAGUGUGCUGCCGGCUG  
CACGGGGCCCCAAGCACUCUGACUGCCUGGCCUGCCUCCACUUAACCACA  
GUGGCAUCUGUGAGCUGCACUGCCCAGCCUGGUCACCUACAACACAGAC  
ACGUUUGAGUCCAUGCCCAAUCCCGAGGGCCGGUAUACAUUCGGCGCCAG  
CUGUGUGACUGCCUGUCCCUACAACUACCUUUCUACGGACGUGGGGAUCCU  
GCACCCUCGUCUGCCCCCUGCACAACCAAGAGGUGACAGCAGAGGAUGGA  
ACACAGCGGUGUGAGAAGUGCAGCAAGCCUGUGCCCGAGUGUGCUAUGG  
UCUGGGCAUGGAGCACUUGCGAGAGGUGAGGGCAGUUACCAGUGCCAAUA  
UCCAGGAGUUUGCUGGCUGCAAGAAGAUCUUGGGAGCCUGGCAUUUCUG  
CCGGAGAGCUUUGAUGGGGACCCAGCCUCCAACACUGCCCCGCGUCCAGCC  
AGAGCAGCUCCAAGUGUUUGAGACUCUGGAAGAGAUACAGGUUACCUAU  
ACAUCUCAGCAUGGCCGGACAGCCUGCCUGACCUCAGCGUCUUCAGAAC  
CUGCAAGUAAUCCGGGGACGAUUUCUGCACAAUGGCGCCUACUCGCUGAC  
CCUGCAAGGGCUGGGCAUCAGCUGGCUGGGGCUGCGCUCACUGAGGGAAC  
UGGGCAGUGGACUGGGCCUCAUCCACCAUAACACCCACCUCUGCUUCGUG  
CACACGGUGCCCUGGGACCAGCUCUUCGGAACCCGCACCAAGCUCUGCU  
CCACACUGCCAACCGGCCAGAGGACGAGUGUGUGGGCGAGGGCCUGGCCU  
GCCACCAGCUGUGCGCCCGAGGGCACUGCUGGGGUCCAGGGCCACCCAG  
UGUGUCAACUGCAGCCAGUUCUUCGGGGCCAGGAGUGCGUGGAGGAUG  
CCGAGUACUGCAGGGGCUCUCCAGGGAGUAUGUGAAUGCCAGGCACUGUU  
UGCCGUGCCACCCUGAGUGUCAGCCCCAGAAUGGCUCAGUGACCUGUUUU  
GGACCGGAGGCUGACCAGUGUGUGGGCCUGUGCCCACUAUAAGGACCCUCC  
CUUCUGCGUGGGCCCGCUGCCCCAGCGGUGUGAAACCUGACCUCUCCUACA  
UGCCCAUCUGGAAGUUUCCAGAUGAGGAGGGCGCAUGCCAGCCUUGCCCC  
AUCAACUGCACCCACUCCUGUGUGGACCUGGAUGACAAGGGCUGCCCCGC  
CGAGCAGAGAGCCAGCCCUCUGACGUCCAUCGUCUCUGCGGUGGUUGGCA  
UUCUGCUGGUCGUGGUCUUGGGGGUGGUCUUUGGGAUCCUCAUAAGCGA  
CGGCAGCAGAAGAUCGGAAGUACACGAUGCGGAGACUGCUGCAGGAAAC  
GGAGCUGGUGGAGCCGCGUGACACCUAGCGGAGCGAUGCCCAACCAGGCGC

## Fortsetzung Figur 6

AGAUGC GGGAUCCUGAAAAGAGACGGAGCUGAGGAAGGUGAAGGUGCUUGGA  
UCUGGCGCUUUUGGCACAGUCUACAAGGGCAUCUGGAUCCCUGAUGGGGA  
GAAUGUGAAAAUUCAGUGGCCAUCAAAGUGUUGAGGGAAAACACAUCCC  
CCAAAGCCAACAAAGAAAUCUUAGACGAAGCAUACGUGAUGGCUGGUGUG  
GGCUC CCAUAUGUCUCCCGCCUUCUGGGCAUCUGCCUGACAUCACGGU  
GCAGCUGGUGACACAGCUUAUGCCCUAUGGCUGCCUCUUAAGACCAUGUCC  
GGGAAAACCGCGGACGCCUGGGCUCCAGGACCUGCUGAACUGGUGUAUG  
CAGAUUGCCAAGGGGAUGAGCUACCUGGAGGAUGUGCGGCUCGUACACAG  
GGACUUGGCCCGCUCGGAACGUGCUGGUCAAGAGUCCCAACCAUGUCAAAA  
UUACAGACUUCGGGCUGGCUCGGCUGCUGGACA UUGACGAGACAGAGUAC  
CAUGCAGAUUGGGGGCAAGGUGCCCAUCAAGUGGAUGGCGCUGGAGUCCA  
UCUCCGCCCGGCGGUACCCACCAGAGUGAUGUGUGGAGUUAUGGUGUGA  
CUGUGUGGGAGCUGAUGACU UUGGGGGCCAAACCUACGAUGGGAUCCCA  
GCCCCGGGAGAUCCUGACCUGCUGGAAAAGGGGGAGCGGCUGCCCCAGCC  
CCCAUCUGCACCAUUGAUGUCUACAUGAUGAUGGUCAAAUGUUGGAUGA  
UUGACUCUGAAUGUCGGCCAAGAUUCCGGGAGUUGGUGUCUGAAUUCUCC  
CGCAUGGCCAGGGACCCCCAGCGCUUUGUGGUCAUCCAGAAUGAGGACUU  
GGGCCAGCCAGUCCCUUGGACAGCACCUUCUACCGCUCACUGCUGGAGG  
ACGAUGACAUGGGGGACCUGGUGGAUGCUGAGGAGUAUCUGGUACCCCAG  
CAGGGCUUCUUCUGUCCAGACCCUGCCCCGGGCGCUGGGGGCAUGGUCCA  
CCACAGGCACCGCAGCUCAUUCUACCAGGAGUGGCGGUGGGGACCUGACAC  
UAGGGCUGGAGCCUCUGAAGAGGAGGCCCCCCAGGUCUCCACUGGCACCC  
UCCGAAGGGGCUGGCUC CGAUGUAUUGAUGGUGACCUGGGAAUGGGGGC  
AGCCAAGGGGCUGCAAAGCCUCCCCACACAUGACCCCAGCCUCUACAGC  
GGUACAGUGAGGACCCACAGUACCCUGCCUCUGAGACUGAUGGCUAC  
GUUGCCCCCUGACCUGCAGCCCCCAGCCUGAAUAUGUGAACCAGCCAGA  
UGUUCGGCCCCAGCCCCCUUCGCCCCGAGAGGGGCCUCUGCCUGCUGCCC  
GACCUGCUGGUGCCACUCUGGAAAGGGCCAAGACUCUCUCCCCAGGGAAG  
AAUGGGGUCGUCAAAGACGUUUUUGCCUUGGGGGUGCCGUGGAGAACCC  
CGAGUACUUGACACCCAGGGAGGAGCUGCCCCUCAGCCCCACCCUCCUC  
CUGCCUUCAGCCCAGCCUUCGACAACCUCUAUACUGGGACCAGGACCCA  
CCAGAGCGGGGGGCUCCACCCAGCACCUUCAAGGGACACCUACGGCAGA  
GAACCCAGAGUACCUGGGUCUGGACGUGCCAGUGUGAACUAGU **UUGAC**  
**UAGCCCCGUGGGGCUCCCAAGGGGCGCUCUCCCUCCUUGCACCA**AAAAA  
AAA  
AAAAAAAAAAAAAAAAAACUGCA (3920 bases)

Figur 7

CEA - $\alpha$ gA<sub>70</sub> RNA sequence

GGGAGACAAGCUUAUGGAGUCUCCCUCGGCCCCUCCCCACAGAUGGUGCAUCC  
CCUGGCAGAGGCUCCUGCUCACAGCCUCACUUCUAACCUUCUGGAACCCGCC  
CACCACUGCCAAGCUCACUAUUGAAUCCACGCCGUUCAUUGUCGCAGAGG  
GGAAGGAGGUGCUUCUACUUGUCCACAAUCUGCCCCAGCAUCUUUUUGGC  
UACAGCUGGUACAAAGGUGAAAGAGUGGAUGGCAACCGUCAAAUUAUAGG  
AUAUGUAAUAGGAACUCAACAAGCUACCCCAAGGGCCCGCAUACAGUGGUC  
GAGAGAUAAUUAUACCCCAAUGCAUCCCUGCUGAUCCAGAACAUCAUCCAG  
AAUGACACAGGAUUCUACACCCUACACGUCAUAAAGUCAGAUUCUUGUGAA  
UGAAGAAGCAACUGGCCAGUUCGGGUUAUACCCGGAGCUGCCCAAGCCCU  
CCAUCUCCAGCAACAACUCCAAACCCGUGGAGGACAAGGAUGCUGUGGGCC  
UUCACCUGUGAACCUGAGACUCAGGACGCAACCUACCUGUGGUGGGUAAA  
CAAUCAGAGCCUCCCGGUCAGUCCAGGCUGCAGCUGUCCAAUGGCAACA  
GGACCCUCACUCUAUUCAAUGUCACAAGAAUAGACACAGCAAGCUACAAA  
UGUGAAACCCAGAACCCAGUGAGUGCCAGGCGCAGUGAUUCAGUCAUCCU  
GAAUGUCCUCUAUGGCCCGGAUGCCCCCACC AUUUCUUUUUUAACACA  
CUUACAGAUACAGGGGAAAUCUGAACCUCUCCUGCCAUGCAGCCUCUAAC  
CCACCUGCACAGUACUCUUGGUUUUGUCAUUGGGACUUUCCAGCAAUCCAC  
CCAAGAGCUCUUUAUCCCCAACAUCACUGUGAAUAAUAGUGGAUCCUAUA  
CGUGCCAAGCCCAUAACUCAGACACUGGCCUCAAUAGGACCACAGUCACG  
ACGAUCACAGUCUAUGCAGAGCCACCCAAACCCUUAUCACCAGCAACAA  
CUCCAACCCCGUGGAGGAUGAGGAUGCUGUAGCCUUAACCUGUGAACCUG  
AGAUUCAGAACACAACCUACCUGUGGUGGGUAAAUAUUCAGAGCCUCCCG  
GUCAGUCCCAAGGCUGCAGCUGUCCAAUGACAACAGGACCCUCACUCUACU  
CAGUGUCACAAGGAUUGAUGUAGGACCCUAUGAGUGUGGAUCCAGAACG  
AAUUAAGUGUUGACCACAGCGACCCAGUCAUCCUGAAUGUCCUCUAUGGC  
CCAGACGACCCACCAUUCUUUUUUUUAUACACCUAUUACCGUCCAGGGGU  
GAACCUCAGCCUCUCCUGCCAUGCAGCCUCUAACCCACCUGCACAGUAUU  
CUUGGCUGAUUGAUGGGAACAUCAGCAACACACACAAGAGCUCUUUAUC  
UCCAACAUCACUGAGAAGAACAGCGGACUCUAUACCUGCCAGGCCAAUAA  
CUCAGCCAGUGGCCACAGCAGGACUACAGUCAAGACAAUCACAGUCUCUG  
CGGAGCUGCCCAAGCCCUCCAUCUCCAGCAACAACUCCAAACCCGUGGAG  
GACAAGGAUGCUGUGGCCUUCACCUGUGAACCUGAGGCUCAGAACAACAAC  
CUACCUGUGGUGGGUAAAUGGUCAGAGCCUCCCAGUCAGUCCCAAGGCUGC  
AGCUGUCCAAUGGCAACAGGACCCUCACUCUAUUCAAUGUCACAAGAAAU  
GACGCAAGAGCCUAUGUAUGUGGAUCCAGAACUCAGUGAGUGCAAACCG  
CAGUGACCCAGUCACCCUGGAUGUCCUCUAUGGGCCGGACACCCCAUCA  
UUUUUUUUUUUAGACUCGUCUUUACCUUUCGGGAGCGAACCUCUACCUCC  
UGCCACUCGGCCUCUAACCCAUCCCCGCAGUAUUCUUGGCGUAUCAUUGG  
GAUACCGCAGCAACACACACAAGUUCUCUUUAUCGCCAAAUAACGCCAA  
AUAAUAACGGGACCUAUGCCUGUUUUGUCUCUAACUUGGCUACUGGCCGC

### Fortsetzung Figur 7

[illegible]

Figur 8

**Mucin1- $\alpha$ gA<sub>70</sub> RNA sequence**

GGGAGACAAGCUCCGCUCCACCUCUCAAGCAGCCAGCGCCUGCCUGAAUC  
UGUUCUGCCCCCUCCCCACCCAUUUACCAACCACCAUGACACCGGGCACC  
CAGUCUCCUUUCUCCUGCUGCUGCUCUACAGUGCUUACAGUUGUUAC  
AGGUUCUGGUCAUGCAAGCUCUACCCAGGUGGAGAAAAGGAGACUUCGG  
CUACCCAGAGAAGUUCAGUGCCCAGCUCUACUGAGAAGAAUGCUGUGAGU  
AUGACCAGCAGCGUACUCUCCAGCCACAGCCCCGGUUCAGGCUCCUCCAC  
CACUCAGGGACAGGAUGUCACUCUGGCCCCGGCCACGGAACCAGCUUCAG  
GUUCAGCUGCCACCUGGGGACAGGAUGUCACCUCGGUCCAGUACCAAGG  
CCAGCCUGGGCUCCACCACCCCGCCAGCCACGAUGUCACCUCAGCCCC  
GGACAACAAGCCAGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCCACGGUGUCA  
CCUCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCC  
CACGGUGUACACCUCCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGC  
CCCCCAGCCACGGUGUACACCUCCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGG  
GCUCCACCGCCCCCCCAGCCACGGUGUACACCUCCGGCCCCGGACACCAGG  
CCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCCACGGUGUACACCUCCGGCCCC  
GGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCCACGGUGUCA  
CCUCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCC  
CACGGUGUACACCUCCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGC  
CCCCCAGCCACGGUGUACACCUCCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGG  
GCUCCACCGCCCCCCCAGCCACGGUGUACACCUCCGGCCCCGGACACCAGG  
CCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCCACGGUGUACACCUCCGGCCCC  
GGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCCACGGUGUCA  
CCUCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCC  
CACGGUGUACACCUCCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGC  
CCCCCAGCCACGGUGUACACCUCCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGG  
GCUCCACCGCCCCCCCAGCCACGGUGUACACCUCCGGCCCCGGACACCAGG  
CCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCCACGGUGUACACCUCCGGCCCC  
GGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCCACGGUGUCA  
CCUCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCC  
CACGGUGUACACCUCCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGC  
CCCCCAGCCACGGUGUACACCUCCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGG  
GCUCCACCGCCCCCCCAGCCACGGUGUACACCUCCGGCCCCGGACACCAGG  
CCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCCACGGUGUACACCUCCGGCCCC  
GGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCCACGGUGUCA  
CCUCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCC  
CACGGUGUACACCUCCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGC  
CCCCCAGCCACGGUGUACACCUCCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGG  
GCUCCACCGCCCCCCCAGCCACGGUGUACACCUCCGGCCCCGGACACCAGG  
CCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCCACGGUGUACACCUCCGGCCCC  
GGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCCACGGUGUCA  
CCUCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCC  
CACGGUGUACACCUCCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGC  
CCCCCAGCCACGGUGUACACCUCCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGG  
GCUCCACCGCCCCCCCAGCCACGGUGUACACCUCCGGCCCCGGACACCAGG  
CCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCCACGGUGUACACCUCCGGCCCC  
GGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCCACGGUGUCA  
CCUCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCC

## Fortsetzung Figur 8

CACGGUGUACACCUCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGC  
CCCCCAGCCACGGUGUACACCUCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGG  
GCUCCACCGCCCCCCCAGCCACGGUGUACACCUCGGCCCCGGACACCAGG  
CCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCCACGGUGUACACCUCGGCCCC  
GGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCCACGGUGUCA  
CCUCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCC  
CACGGUGUACACCUCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGC  
CCCCCAGCCACGGUGUACACCUCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGG  
GCUCCACCGCCCCCCCAGCCACGGUGUACACCUCGGCCCCGGACACCAGG  
CCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCCACGGUGUACACCUCGGCCCC  
GGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCCACGGUGUCA  
CCUCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCC  
CACGGUGUACACCUCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGC  
CCCCCAGCCACGGUGUACACCUCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGG  
GCUCCACCGCCCCCCCAGCCACGGUGUACACCUCGGCCCCGGACACCAGG  
CCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCCACGGUGUACACCUCGGCCCC  
GGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCAGCCAUUGGUGUCA  
CCUCGGCCCCGGACAACAGGCCCGCCUUGGGCUCCACCGCCCCCUCCAGUC  
CACAUGUACACCUCGGCCUCAGGCUCUGCAUCAGGCUCAGCUUCUACUCU  
GGUGCACAACGGCACCCUCUGCCAGGGCUACCACAACCCAGCCAGCAAGA  
GCACUCCAUCUCAAUUCAGCCACCACUCUGAUACUCCUACCACCCUU  
GCCAGCCAUAAGCACCAGACUGAUGCCAGUAGCACUACCAUAAGCUCGGU  
ACCUCUCUCUACCUCCUCCAAUCACAGCACUUCUCCCCAGUUGUCUACUG  
GGGUCUCUUCUUCUUCUUCUUCUUCUUCUUCUUCUUCUUCUUCUUCUUCU  
UCCUCUCUGGAAGAUAUCCAGCACCGACUACUACCAAGAGCUGCAGAGAGA  
CAUUCUGGAAUAUUAAGUUCAGGCCAGGAUCUGUGGUGGUACAUAUUGACUCUG  
GCCUUCGAGAAAGGUACCAUCAAUGUCCACGACGUGGAGACACAGUUCAA  
UCAGUAUAAAACGGAAGCAGCCUCUCGAUAUAACCUGACGAUCUCAGACG  
UCAGCGUGAGUGAUGUGCCAUAUUCUUCUUCUGCCCAGUCUGGGGCUUGG  
GUGCCAGGCUGGGGCAUCGCGCUGCUGGUGCUGGUCUGUGUUCUGGUUGC  
GCUGGCCAUUGUCUAUCUCAAUUGCCUUGGCUGUCUGUCAGUGCCGCCGAA  
AGAACUACGGGCAGCUGGACAUCUUCUCCAGCCCCGGGAUACCUACCAUCCU  
AUGAGCGAGUACCCACCUACCAACCCAUUGGGCGCUAUGUGCCCCCUAG  
CAGUACCGAUUCGAGCCCCUAUGAGAAGGUUCUGCAGGUAACGGUGGCA  
GCAGCCUCUCUACACAAACCCAGCAGUGGCAGCCGCUUCUGCCAACUUG  
UAGGGCACGUCGCCGCUAGCUGAGUGGCCAGCCAGUGCCAUAUCCACUCC  
ACUCAGGUUCUUCAGGCCAGAGCCCCUGCACCCUGUUCGGGCUUGGUGAGC  
UGGGAGUUCAGGUGGGCUGCUCACAGCCUCCUUCAGAGGCCCCACCAAUU  
UCUCGGACACUUCUACAGUGUGUGGAAGCUCAUGUGGGCCCCUGAGGCUCA  
UGCCUGGGAAGUGUUGUGGGGGGCUCCAGGAGGACUGGCCCCAGAGAGCCC  
UGAGAUAGCGGGGAUCUGUGAGCUGAGUAGCCCGGUGGGGCUCCAAACGGG  
CCUCCUGGCCUCCUUGCAACCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AAACUGCA

Figur 9

**GP100- $\alpha$ A<sub>70</sub> RNA sequence**

GGGAGACAAGCUACACAAUGGAUCUGGUGCUAAAAAGAUGCCUUCUUCAU  
 UUGGCUGUGAUAGGUGCUUUGCUGGCUGUGGGGGCUACAAAAGUACCCAG  
 AAACCAGGACUGGCUUGGUGUCUCAAGGCAACUCAGAACCAAAGCCUGGA  
 ACAGGCAGCUGUAUCCAGAGUGGACAGAAGCCCAGAGACUUGACUGCUGG  
 AGAGGUGGUCAAGUGUCCCUCAAGGUCAGUAAUGAUGGGCCUACACUGAU  
 UGGUGCAAAUGCCUCCUUCUCUAUUGCCUUGAACUUCCCUUGGAAGCCAAA  
 AGGUAAUUGCCAGAUGGGCAGGUUAUCUGGGUCAACAAUACCAUCAUCAU  
 GGGAGCCAGGUGUGGGGAGGACAGCCAGUGUAUCCCCAGGAAACUGACGA  
 UGCCUGCAUCUUCCCUUGAUGGUGGACCUUGCCCAUCUGGCUCUUGGUCUC  
 AGAAGAGAAGCUUUGUUUAUGUCUGGAAGACCUGGGGCCAAUACUGGCAA  
 GUUCUAGGGGGGCCAGUGUCUGGGCUGAGCAUUGGGACAGGCAGGGCAAU  
 GCUGGGCACACACACCAUGGAAGUGACUGUCUACCAUCGCCGGGGGAUCCC  
 GGAGCUAUGUGCCUCUUGCUCUUAUCCAGCUCAGCCUUCACCAUUAUGAC  
 CAGGUGCCUUCUCCGUGAGCGUGUCCAGUUGCGGGCCUUGGAUGGAGG  
 GAACAAGCACUUCCUGAGAAAUCAGCCUCUGACCUUUGCCCUCCAGCUCC  
 AUGACCCUAGUGGCUAUCUGGCUGAAGCUGACCUCUCCUACACCUGGGAC  
 UUUGGAGACAGUAGUGGAACCCUGAUCUCUCGGGCACCUGUGGUCACUCA  
 UACUUAACCUGGAGCCUGGCCCAGUCACUGCCCAGGUGGUCCUGCAGGCUG  
 CCAUUCUCUCACCUCUUGGUCUCCUCCCCAGUUCCAGGCACCACAGAU  
 GGGCACAGGCCAACUGCAGAGGCCCCUAACACCACAGCUGGCCAAGUGCC  
 UACUACAGAAGUUGUGGGUACUACACCUGGUCAGGCGCCAACUGCAGAGC  
 CCUCUGGAACCACAUCUGUGCAGGUGCCAACCACUGAAGUCAUAAGCACU  
 GCACCUGUGCAGAUGCCAACUGCAGAGAGCACAGGUAUGACACCUGAGAA  
 GGUGCCAGUUCAGAGGUCAUGGGUACCACACUGGCAGAGAUUGUCAACUC  
 CAGAGGCUACAGGUAUGACACCUGCAGAGGUAUCAAUUGUGGUGCUUUCU  
 GGAACCACAGCUGCACAGGUAACAACUACAGAGUGGGUGGAGACCACAGC  
 UAGAGAGCUACCUAUCCCUUGAGCCUGAAGGUCCAGAUGCCAGCUCAAUCA  
 UGUCUACGGAAAGUAUUAACAGGUUCCCUUGGGCCCCCUGCUGGAUGGUACA  
 GCCACCUUAAGGCUGGUGAAGAGACAAGUCCCCCUGGAUUGUGUUCUGUA  
 UCGAUUAGGUUCCUUCUCCGUCACCCUGGACAUUGUCCAGGGUAUUGAAA  
 GUGCCGAGAUCCUGCAGGCUGUGCCGUCGCGUGAGGGGGGAUGCAUUGAG  
 CUGACUGUGUCCUGCCAAGGCGGGCUGCCCAAGGAAGCCUGCAUGGAGAU  
 CUCAUCGCCAGGGUGCCAGCCCCUGCCAGCGGCUGUGCCAGCCUGUGC  
 UACCCAGCCCAGCCUGCCAGCUGGUUCUGCACCAGAUACUGAAGGGUGGC  
 UCGGGGACAUACUGCCUCAUUGUGUCUCUGGCUGAUACCAACAGCCUGGC  
 AGUGGUCAGCACCCAGCUUAUCAUGCCUGUGCCUGGGAUUUCUUCACAG  
 GUCAAGAAGCAGGCCUUGGGCAGGUUCGGCUGAUCGUGGGCAUCUUGCUG  
 GUGUUGAUGGCUGUGGUCCUUGCAUCUCUGAUUAUAUAGGCGCAGACUUAU  
 GAAGCAAGACUUCUCCGUACCCAGUUGCCACAUAGCAGCAGUCACUGGC  
 UGCGUCUACCCCGCAUCUUCUGCUCUUGUCCCAUUGGUGAGAAUAGCCCC  
 CUCCUCAGUGGGCAGCAGGUCUGAGUACACUAGUGACUGACUAGCCCCCU  
 GGGCCUCCCAAGCGGGCCUCCUCCCUCCUUGCAGCAAAAAAAAAAAAAA  
 AA  
 AAAAAACUGCAGGUCGACUCUAG (2174 bases)

Figur 10

 **$\beta$ g -FLUWT- $\alpha$ gA<sub>70</sub> RNA sequence**

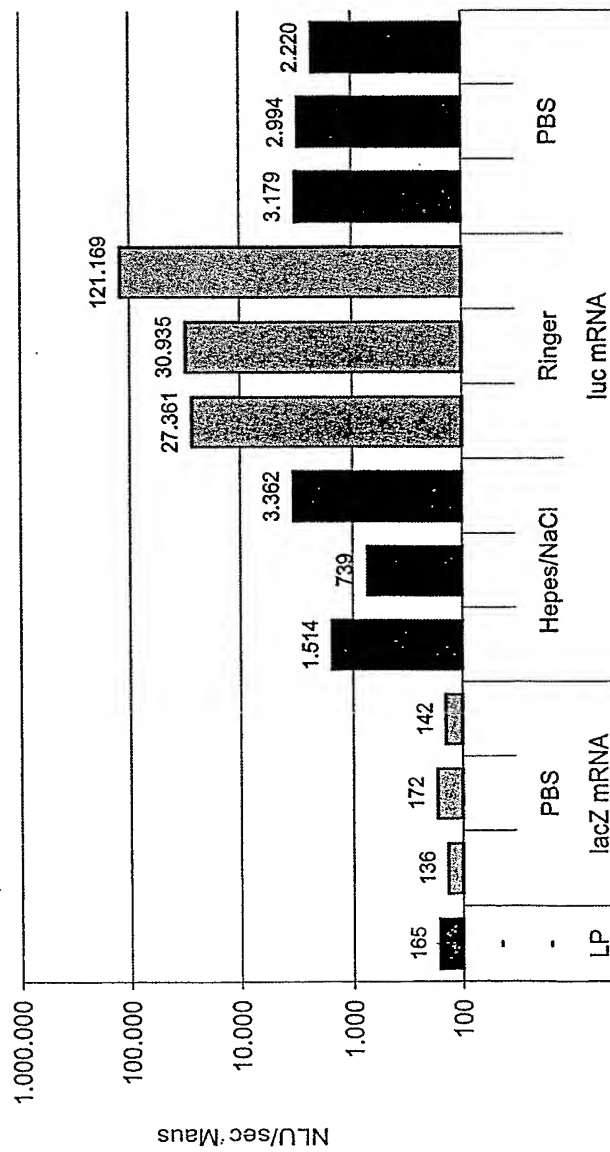
GGGAGACAAGCUUGCUUGUUCUUUUUGCAGAAGCUCAGAAUAAACGCUCA  
ACUUUUGGCAGAUUCUGGCAGAUCAAAGAUGAGUCUUCUAACCGAGGUCGA  
AACGUACGUUCUCUCUAUCGUCCCGUCAGGCCCCCUCAAAGCCGAGAUCG  
CACAGAGACUUGAAGAUGUCUUUGCUGGGAAGAACACAGAUUCUUGAGGCU  
CUCAUGGAAUGGCUAAAGACAAGACCAAUCCUGUCACCUCUGACUAAGGG  
GAUUUUGGGAUUUGUAUUCACGCUCACCGUGCCCAGUGAGCGAGGACUGC  
AGCGUAGACGCUUUGUCCAAAAUGCCCUCAAUGGGAAUGGGGAUCCAAAU  
AACAUUGGACAGAGCAGUUAACUGUAUAGAAAACUUAAGAGGGGAGUAAC  
AUUCCAUGGGGCCAAAGAAAUAAGCACUCAGUUAUUCUGCUGGUGCACUUG  
CCAGUUGCAUGGGCCUCAUAUACAACAGGAUGGGGGCUGUGACCACUGAA  
GUGGCCUUUGGCCUGGU AUGUGCAACCUGUGAACAGAUUGCUGACUCCCA  
GCAUAGGUCUCAUAGGCAA AUGGUGACAACAACCAAUCCCUAAUAAGACA  
UGAGAACAGAAUGGUUCUGGCCAGCACUACAGCUAAGGCUAUGGAGCAAA  
UGGCUGGAUCGAGUGAGCAAGCAGCAGAGGCCAUGGAGGUUGCUGAGUCAG  
GCUAGGCAAAUGGUGCAAGCGAUGAGAACCAUUGGGACUCAUCCUAGCUC  
CAGUGCUGGUCUGAAAAAUGAUCUUCUUGAAAAUUGCAGGCCUAUCAGA  
AACGAAUGGGGGUGCAGAUGCAACGGUUCAAGUGAACUAGU **UAGUAGUA**  
**UAGUAGUA**AAAAAAAA  
AA  
AAAAAAAAAAAAAAAAACUGCAGGUCGACUCUAG (980 bases)





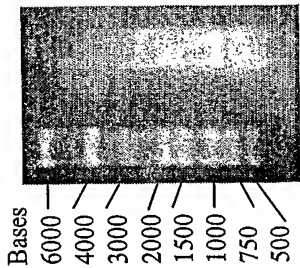


Figur 13



„Phase I/II Studie zur Analyse der Effizienz von RNA-Vakzinierungen bei Patienten mit malignen Erkrankungen.“

2µg auf einem Agarosegel



Figur 14

		W	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
I		I	X		X		X		X				X				X					X	

		W	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
II		I	XX	XX				X				X				X				X			

Arm 2: “high frequency”

Tumor	CT scan 1	CT scan 2	CT scan 3	CT scan 4
RCC	S	S		
RCC	P	P		
RCC	P			
RCC	S	S	P	
RCC	S	S		
RCC	P			
Colorectal	P			
RCC	P			
RCC	S	P		
RCC	S			
RCC	S			

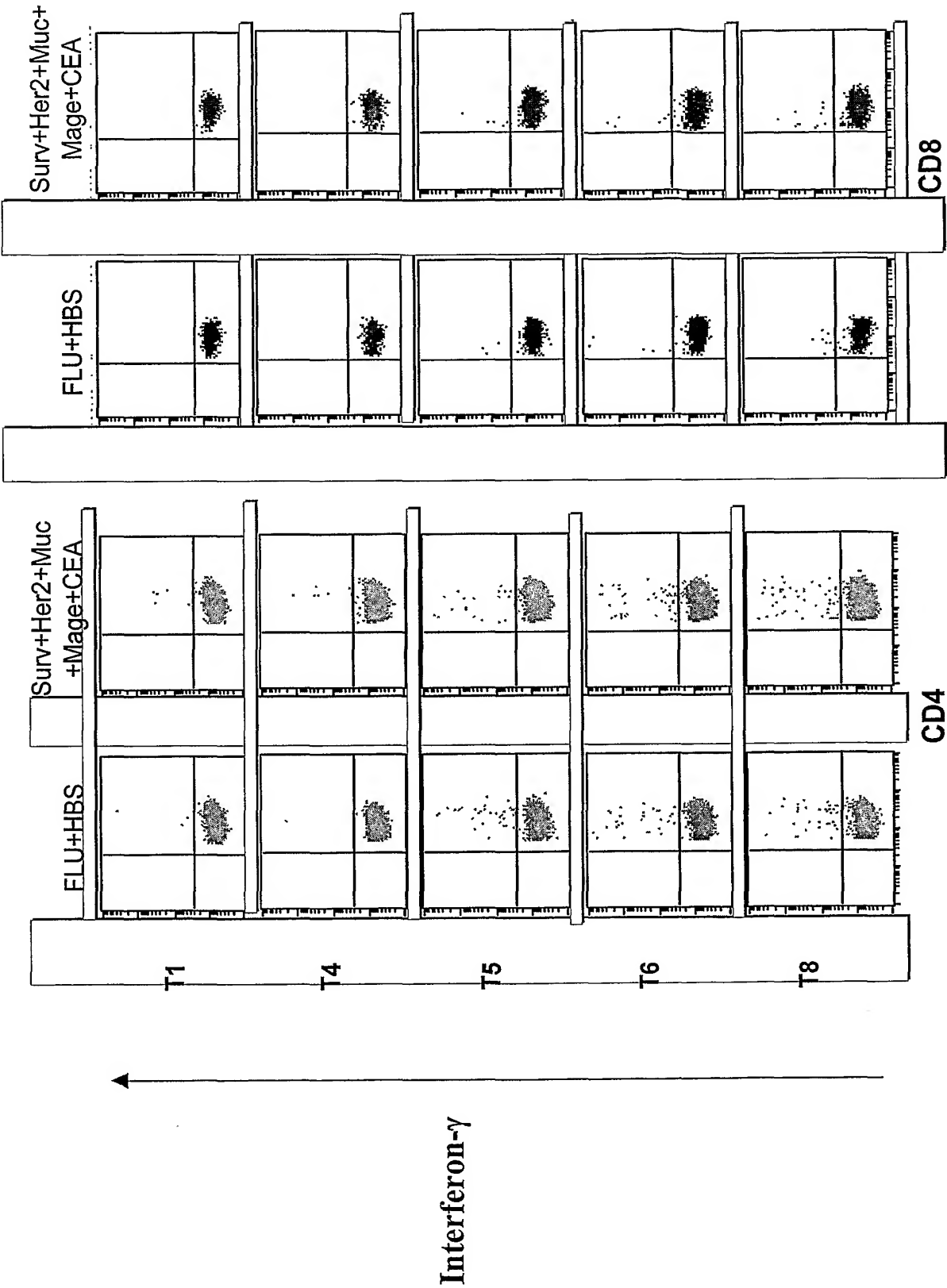
Arm 1: “low frequency”

Tumor	CT scan 1	CT scan 2	CT scan 3	CT scan 4
RCC	S	S	S	S
RCC	S	an Lungenentzündung gestorben		
RCC	P			
RCC	S	S	S	P
RCC	P			
RCC	P			
RCC	S	P		
RCC	S	S	S	
Ovarian	S	S	S	
Mammary	S	S	S	
RCC	P			
RCC	P			
RCC	S	S	S	S
RCC	P			
RCC	P			
RCC	S			

Figur 15

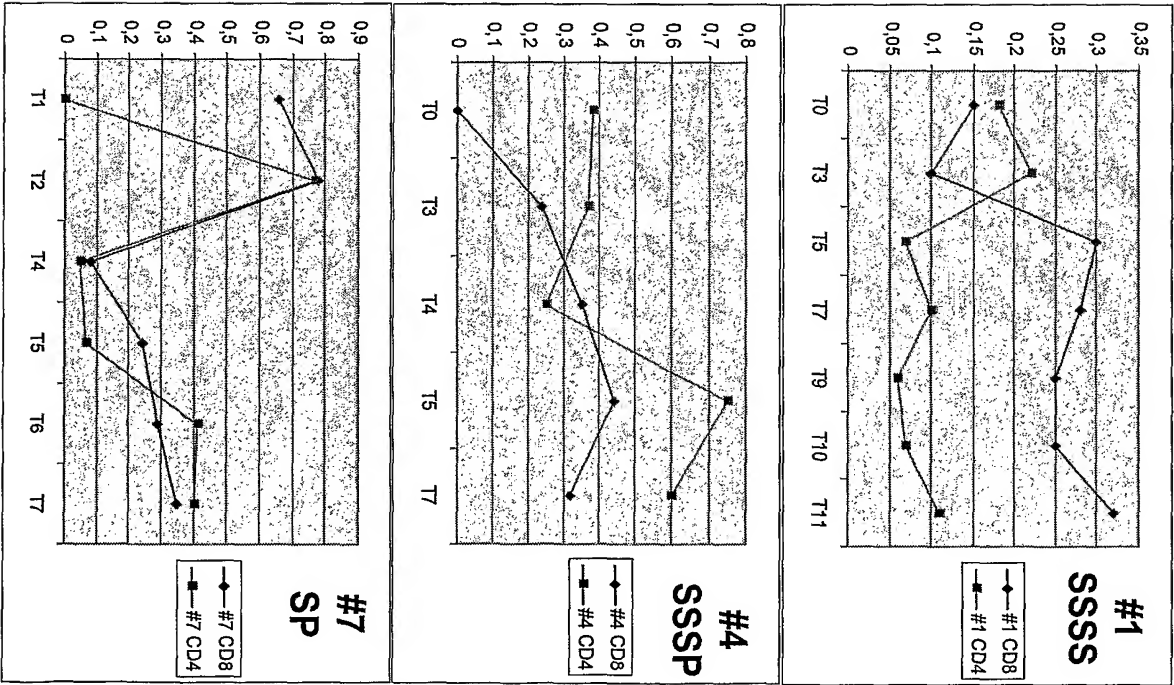
Patient 4: Intrazelluläre Cytokin-Färbung

Figur 16



Figur 17

% Interferon- $\gamma$  positive Zellen



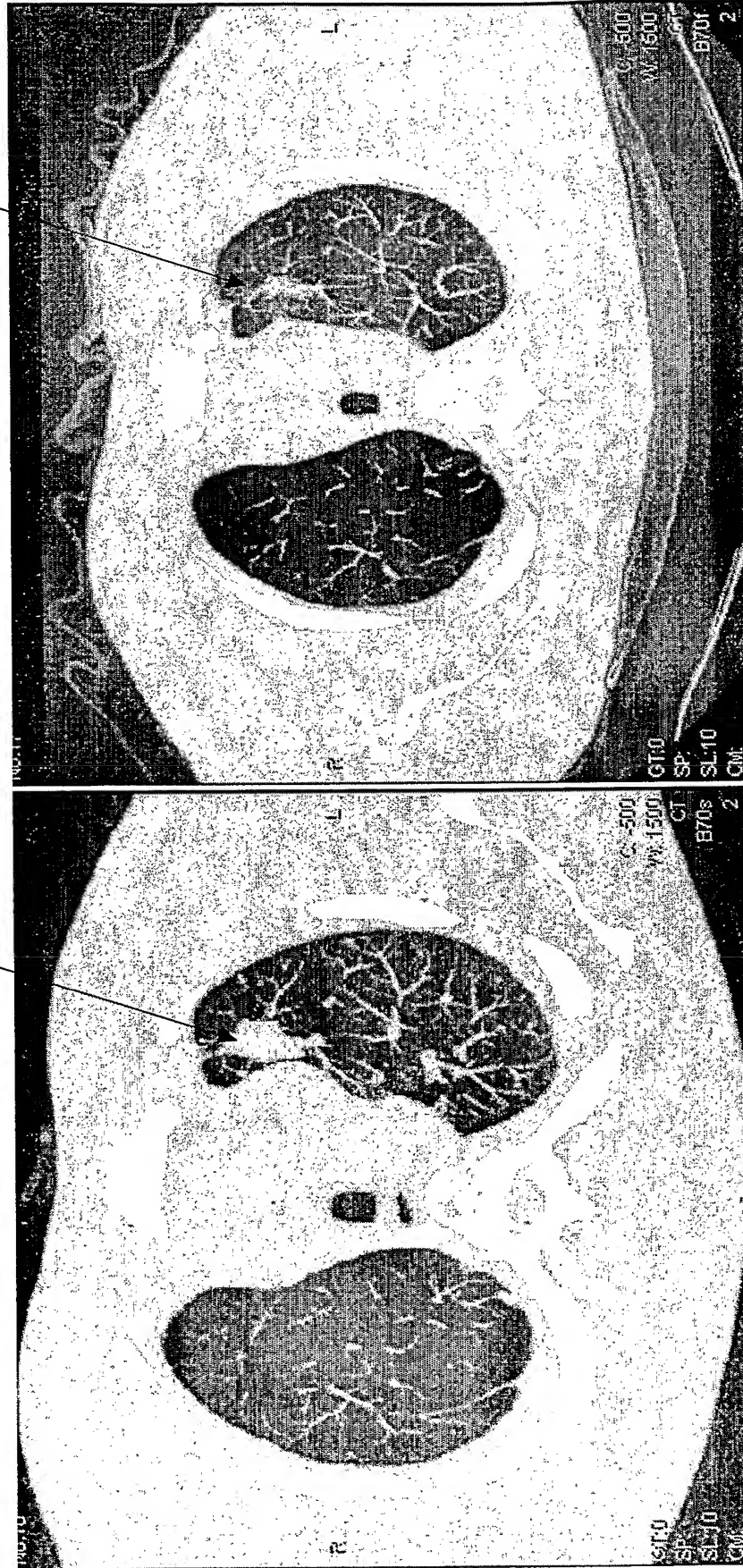
Pat 1

Pat 2

Pat 3

Figur 18

CT Scans eines regressiven Patienten (letzter Patient aus dem "low frequency" Therapieplan).





Figur 19

**VEGF M32977 opti**

AUGAACUUCCUGCUCAGCUGGGUGCACUGGUUCGCUGGCCCUGCUGCUGUACCU  
GCACCACGCGAAGUGGAGCCAGGCCGCCCGAUGGCCGAGGGCGGGGGCCAGA  
ACCACCACGAGGUCGUGAAGUUCAUGGACGUGUACCAGCGGAGCUACUGCCAC  
CCCAUCGAGACCCUCGUGGACAUCUUCAGGAGUACCCGGACGAGAUUCGAGUA  
CAUCUUAAGCCGAGCUGCGUGCCGCUGAUGCGCUGCGGCCGGCUGCUGCAACG  
ACGAGGGCCUGGAGUGCGUGCCGACGGAGGAGAGCAACAUCACCAUGCAGAU  
AUGCGGAUCAAGCCGCACCAGGGCCAGCACAUCCGGGGAGAUGAGCUUCCUGCA  
GCACAACAAGUGCGAGUGCCGGCCCAAGAAGGACCGGGCCCGGCAGGAGAACC  
CGUGCGGCCCGUGCUCGGAGCGGCGCAAGCACCGUGUUCGUCCAGGACCCGCAG  
ACUGCAAGUGCAGCUGCAAGAACACCGACAGCCGGUGCAAGGCCCGGCAGCU  
GGAGCUCAACGAGCGGACCUGCCGGUGCGACAAGCCGCGGCGC

Figur 20

**VEGFR-2 AF063658 opti**

AUGGAGAGCAAGGUGCUGCUCGCCGUCGCGCUGUGGCUGUGCGUGGAGACCCG  
GGCCGCCUCGGUGGGCCUGCCGAGCGUGAGCCUGGACCUGCCCCGCCUCAGCAU  
CCAGAAGGACAUCCUGACGAUCAAGGCCAACACCACCCUGCAGAUACCCUGCC  
GGGGGCAGCGGGACCUGGACUGGCUGUGGCCGAACAACCAGAGCGGCAGCGAG  
CAGCGGGUGGAGGUGACCGAGUGCUCGGACGGCCUGUUCUGCAAGACCCUCAC  
GAUCCCGAAGGUCAUCGGCAACGACACCGGGCGCCUACAAGUGCUUCUACCGGG  
AGACCGACCUGGCCAGCGUGAUCUACGUGUACGUGCAGGACUACCGGAGCCCG  
UUCAUCGCGAGCGUGAGCGACCAGCACGGCGUGGUCUACAUCACCGAGAACAA  
GAACAAGACCGUGGUGAUCCCGUGCCUGGGGAGCAUCUCGAACCUGAACGUGA  
GCCUGUGCGCCCGCUACCCGGAGAAGCGGUUCGUGCCCGACGGCAACCGGAUC  
AGCUGGGACAGCAAGAAGGGCUUACCAUCCCGAGCUACAUGAUCAGCUACGC  
CGGCAUGGUGUUCUGCGAGGCCAAGAUAACGACGAGUCGUACCCAGAGCAUCA  
UGUACAUCGUCGUGGUGGUGGGCUACCGGAUCUACGACGUGGUGCUGAGCCCG  
AGCCACGGCAUCGAGCUCAGCGUCGGGGAGAAGCUGGUGCUGAACUGCACGGC  
CCGACCCGAGCUGAACGUGGGCAUCGACUUAACUGGGAGUACCCGAGCUCGA  
AGCACCAGCACAAGAAGCUGGUGAACCGGGACCUGAAGACCCAGAGCGGCAGC  
GAGAUGAAGAAGUUCUCAGCACCCUGACCAUCGACGGCGUGACCCGCAGCGA  
CCAGGGCCUGUACACGUGCGCCGCGAGCUCGGGGCCUGAUGACCAAGAAGAAC  
GCACCUUCGUGCGGGUCCACGAGAAGCCGUUCGUGGGCCUUCGGGAGCGGGCAUG  
GAGAGCCUGGUGGAGGGCCACCGUGGGCGAGCGGGUGCGGAUCCCGGGCCAAGUA  
CCUGGGCUACCCGCCCGCCCGAGAUCAAGUGGUACAAGAACGGCAUCCCGCUCG  
AGAGCAACCACACCAUCAAGGCCGGCCACGUGCUGACCAUCAUGGAGGUCAGC  
GAGCGGGACACGGGGAACUACACCGUGAUCCUGACCAACCCGAUCUCGAAGGA  
GAAGCAGAGCCACGUGGUGAGCCUGGUGGUGUACGUCCCGCCCCAGAUCCGGCG  
AGAAGAGCCUGAUCAGCCCGGUGGACAGCUACCAGUACGGCACCAACCCAGACC  
CUGACGUGCACCGUGUACGCCAUCCCGCCGCGCCACCACAUCCACUGGUACUGG  
CAGCUCGAGGAGGAGUGCGCGAACGAGCCGUCGACGGCCGUGAGCGUGACCAA  
CCCCUACCCGUGCGAGGAGUGGCGGAGCGUGGAGGACUUCAGGGCGGCAACA  
AGAUCGAGGUCAACAAGAACCAGUUCGCCCUGAUCGAGGGCAAGAACAAGACC  
GUGAGCACCCUGGUGAUCCAGGCCGCCAACGUGAGCGCCCUGUACAAGUGCGA  
GGCGGUGAACAAGGUGGGGGCGCGGCGAGCGGGUCAUCAGCUUCCACGUGACCC  
GGGGCCCGGAGAUACGCUGCAGCCGGACAUGCAGCCGACCGAGCAGGAGUCG  
GUGAGCCUGUGGUGCACCGCCGACCGGAGCACCUUCGAGAACCUCACCCUGGUA  
CAAGCUGGGCCCGCAGCCCCUGCCGAUCCACGUGGGCGAGCUGCCGACCCCGGU  
GUGCAAGAACCUGGACACGCUGUGGAAGCUAACGCCACCAUGUUCAGCAACA  
GCACCAACGACAUCUUGAUCUUGGAGCUGAAGAACGCCAGCCUGCAGGACCAG  
GGCGACUACGUGUGCCUGGCCCCAGGACCGGAAGACCAAGAAGCGGCACUGCGU  
CGUGCGCCAGCUGACCGUGCUCGAGCGGGUGGCCCCGACCAUCACGGGGAAACC  
UGGAGAACCAGACCACCUUGAUCGGCGAGAGCAUCGAGGUGAGCUGCACCCGCG  
AGCGGCAACCCGCCCGCCGAGAUCAUGUGGUUCAAGGACAACGAGACCCUGGU  
GGAGGACAGCGGCAUCGUCCUGAAGGACGGCAACCGGAACCUAGACCAUCCGGC  
GGGUGCGGAAGGAGGACGAGGGCCUGUACACGUGCCAGGCCUGCAGCGUGCUC  
GGGUGCGCCAAGGUGGAGGCCUUCUUAUCAUCGAGGGCGCCAGGAGAAGAC  
CAACCUGGAGAUCAUCAUCCUGGUGGGCACCGCCGUGAUCGCGAUGUUCUUCU  
GGCUGCUGCUGGUCAUCAUCCUCCGCACCGUGAAGCGGGCCAACGGCGGCGAG  
CUGAAGACCGGCUACCUGUCGAUCGUGAUGGACCCGGACGAGCUGCCGCUUGA

## Fortsetzung Figur 20

CGAGCACUGCGAGCGGCUGCCGUACGACGCCAGCAAGUGGGAGUUCCCGCGGG  
ACCGGCUCAAGCUGGGGAAGCCCCUGGGCCGGGGCGCCUUCGGCCAGGUGAUC  
GAGGCCGACGCCUUCGGCAUCGACAAGACCGCGACGUGCCGCACCGUGGCCGU  
GAAGAUGCUGAAGGAGGGCGCCACCCACAGCGAGCACCGGGCCCUGAUGAGCG  
AGCUGAAGAUCUCAUCCACAUCGGGCACCACCUGAACGUCGUGAACCUGCUG  
GGCGCCUGCACCAAGCCGGGCGGCCCGCUGAUGGUGAUCGUGGAGUUCUGCAA  
GUUCGGCAACCUGAGCACCUACCUCGGAGCAAGCGGAACGAGUUCGUGCCGU  
ACAAGACCAAGGGCGCCCGGUUCCGGCAGGGGAAGGACUACGUGGGCGCGAUC  
CCGGUCGACCUGAAGCGCCGGCUGGACUCGAUCACGAGCAGCCAGAGCAGCGC  
CAGCUCGGGCUUCGUGGAGGAGAAGAGCCUGAGCGACGUGGAGGAGGAGGAGG  
CCCCGGAGGACCUGUACAAGGACUUCUGACCCUCGAGCACCUGAUCUGCUAC  
AGCUUCCAGGUGGCCAAGGGCAUGGAGUUCUGGCCAGCCGGAAGUGCAUCCA  
CCGGGACCUGGCCGCGCGGAACAUCUGCUGAGCGAGAAGAACGUGGUGAAGA  
UCUGCGACUUCGGCCUCGCCCGGGACAUCUACAAGGACCCCGACUACGUCCGCA  
AGGGCGACGCCCGGCUGCCGCUGAAGUGGAUGGCCCGGAGACCAUCUUCGAC  
CGGGUGUACACCAUCCAGUCGGACGUGUGGAGCUUCGGGGUGCUGCUGUGGGA  
GAUCUUCAGCCUGGGCGCCAGCCCGUACCCGGGCGUGAAGAUCGACGAGGAGU  
UCUGCCGGCGGCUCAAGGAGGGCACCCGGAUGCGCGCCCCGGACUACACCACGC  
CCGAGAUGUACCAGACCAUGCUGGACUCUGGGCACGGCGAGCCGAGCCAGCGG  
CCGACCUUCAGCGAGCUGGUGGAGCACCUGGGCAACCUGCUGCAGGCGAACGC  
CCAGCAGGACGGGAAGGACUACAUCGUCCUCCCGAUCUCGGAGACCCUGAGCA  
UGGAGGAGGACAGCGGCCUGAGCCUGCCGACCAGCCCGGUGAGCUGCAUGGAG  
GAGGAGGAGGUGUGCGACCCCAAGUUCACUACGACAACACCGCCGGCAUCUC  
GCAGUACCUGCAGAACAGCAAGCGGAAGAGCCGGCCGGUGAGCGUGAAGACGU  
UCGAGGACAUCCCGCUGGAGGAGCCGGAGGUGAAGGUCAUCCCGGACGACAAC  
CAGACCGACAGCGGCAUGGUGCUCGCCAGCGAGGAGCUGAAGACCCUGGAGGA  
CCGGACCAAGCUGUCGCCGAGCUUCGGCGGCAUGGUGCCCAGCAAGAGCCGGG  
AGAGCGUGGCCAGCGAGGGGUCGAACCAGACCAGCGGCUACCAGAGCGGCUAC  
CACAGCGACGACACCGACACGACCGUGUACAGCAGCGAGGAGGCCGAGCUGCU  
GAAGCUCAUCGAGAUCCGGCGUGCAGACCGGCUCGACCGCGCAGAUCUGCAGC  
CGGACAGCGGCACCACCCUGAGCAGCCCGCCGGUC

Figur 21

**VEGFR-1 XM\_497921 opti**

AUGCAGGGCCGGGGCGAGGAGGCCUUCCGCGCGCCGCACGGGGCCCCACGGGCGCC  
GCCGGCCUGCCGAGCCAGCCGUCGUGCUUCCUCCAGACCGGCGUGCGGAGCGCC  
AACAAGGGCCCGCUGAUGGUCAUCGUGGAGUACUGCAAGUACGGGAACCUGAG  
CAACUACCUGAAGAGCAAGUACGACCUGUUCUCCUGGACAAGGACGUGGCCA  
GCCACAUGGAGCGGAAGAAGGAGAAGAUGGAGCCGGGCCUCGAGCAGGGCAAG  
AAGCCGAAGCUGGACAGCAUCACGUCGAGCGAGAGCUUCGGCAGCAGCAAGUU  
CCAGGAGGACAAGAACCUGAGCGACGUGGAGGAGGAGGAGGAGGACUCGGACGGCU  
UCUACCAGGAGCCCAUCACCAUGGAGGACCUGAUCAGCUACAGCUUCCAGGUG  
GCCCCGGGCAUGAAGUUCUGAGCAGCCGGAAGUGCAUCCACUGGGACCUGGC  
GGCCCGGAACAUCUCCUGAGCGAGAACAACGUGGUCAAGAUCUGCGACUUCG  
GGCUGGCCCAGGACAUCUACAAGAACGCCGACUACGUGCGCAAGGGCGGGCGGC  
UCGCCGUACCCGGGCGUGCAGAUUGGACGAGCACUUCUGCAGCUGCCUGCGGGA  
GGGCAUGCGGAUGCGGGGCCGCCGAGUACAGCACCCCGGAGAUCUACCAGAUCA  
UGCUGGACUGCCGGCACAAGGACCCGAAGGAGCGGGCCGCGCUUCGCGGAGCUG  
GUGGAGAAGCUCGGGGACCUGCUGCAGGCCAACGUGXCAGGACGGCAAGGACU  
ACAUCCCCCUGAGCGCCAUCCUGACCGAGAACAGCGGCUUCACCUACAGCACCC  
CGGCCUUCUCGGAGGACUUCUUAAGGAGGGCAUCAGCGCCCCGAAGUUCAGC  
AGCGGCAGCAGCGACGACGUGCGGUACGUCAACGCCUUAAGUUAUGUCGU  
GGAGCGGAUCAAGACGUUCGAGGAGCUCCUGCCGAACGCGACCAGCAUGUUCG  
ACGACUACCAGGGCGACAGCAGCGCCCUGCUGGCCAGCCCGAUGCUGAAGCGG  
UUCACCCGGACCGACAGCAAGCCGAAGGCCUCGCUGAAGAUCGACCUCGGCU  
GACCAGCAAGAGCAAGAAGAGCGGGCUGAGCGACGUGAGCCGCCCCUCGUUCU  
GCCACAGCAACAGCGGCCACAUCAGCAAGGGCAAGGGCCGGUUCACCUACGAC  
AACGCCGAGCUGGAGCGGAAGACGGCCUGCUGCAGCCCGCCGCUUGGGGAGCU  
G

Figur 22

**PDGF-R BC032224 opti**

AUGCGGCUGCCGGGCGCCAUGCCCCGCGCUCGCCCUGAAGGGGGAGCUGCUGCU  
GCUGAGCCUCCUGCUGCUGCUGGAGCCGCAGAUUCGCGAGGGCCUGGUGGUCA  
CCCCGCCGGGCCCCGGAGCUCGUGCUGAACGUGAGCAGCACGUUCGUGCUGACC  
UGCAGCGGCAGCGCCCCGGUGGUGUGGGAGCGCAUGAGCCAGGAGCCCCCGCA  
GGAGAUGGCCAAGGCCCAGGACGGCACCUUCUCGAGCGUCCUGACCCUGACCA  
ACCUGACCCGGCCUCGACACGGGGGAGUACUUCUGCACCCACAACGACAGCCGG  
GGCCUGGAGACCGACGAGCGGAAGCGGCUGUACAUCUUCGUGCCGGACCCGAC  
CGUGGGGCUUCCUGCCGAACGACGCCGAGGAGCUGUUAUCUUCUGACCCGAGA  
UCACCGAGAUACGAUCCCGUGCCGGGUGACCGACCCCCAGCUCGUGGUGACCC  
UGCACGAGAAGAAGGGCGACGUCGCGCUGCCGGUGCCGUACGACCACCAGCGG  
GGCUUCUUCGGCAUCUUCGAGGACCGCAGCUACAUCUGCAAGACCACCAUCGG  
GGACCGGGGAGGUGGACAGCGACGCCUACUACGUGUACCGGCUGCAGGUGAGCU  
CGAUCAACGUGAGCGUCAACGCCGUGCAGACCGUGGUGCGGCAGGGCGGAGAAC  
AUCACGCUGAUGUGCAUCGUGAUCGGCAACGAGGUGGUCAACUUCGAGUGGAC  
CUACCCGCGGAAGGAGAGCGGGCCGGCUGGUGGAGCCGGUGACCGACUUCUCC  
UGGACAUGCCGUACCACAUCCGCAGCAUCCUGCACAUCCCCAGCGCCGAGCUGG  
AGGACAGCGGCACCUACACCUGCAACGUGACCGAGUCGGUGAACGACCACCAG  
GACGAGAAGGCCAUCAACAUCACGGUGGUCGAGAGCGGCUACGUGCGGCUGCU  
GGGGGAGGUGGGCACCCUCCAGUUCGCCGAGCUGCACCCGGAGCCGGACCCUGC  
AGGUGGUGUUCGAGGCGUACCCGCCGCCGACCGUGCUGUGGUUCAAGGACAAC  
CGGACCCUGGGCGACAGCAGCGCCGGCGAGAUCCGCCUGAGCACCCGGAACGU  
CUCGGAGACGCGCUACGUGAGCGAGCUCACCCUGGUGCGGGUGAAGGUGGCCG  
AGGCCGGCCACUACACCAUGCGGGGCCUUCACGAGGACGCGGAGGUGCAGCUG  
AGCUUCCAGCUGCAGAUCAACGUCCCGUGCGGGUGCUGGAGCUGAGCGAGAG  
CCACCCGGACAGCGGCGAGCAGACCGUGCGGUGCCGGGGGCGCGGCAUGCCCC  
AGCCGAACAUCUUCUGGUCGGCCUGCCGGGACCUCUAAAGCGGUGCCCGCGGGAG  
CUGCCGCCGACCCUGCUGGGCAACAGCAGCGAGGAGGAGGCCAGCUGGAGAC  
CAACGUGACGUACUGGGAGGAGGAGCAGGAGUUCGAGGUGGUCAGCACCCUGC  
GGCUCCAGCACGUGGACCGGCCGUGAGCGUGCGCUGCACCCUGCGGAACGCC  
GUGGGCCAGGACACCCAGGAGGUGAUCGUGGUCCCCACUCGCUGCCGUUCA  
GGUGGUGGUGAUCAGCGCCAUCCUGGCCUUGGUGGUGUCUACCAUCAUCAGCC  
UGAUCAUCCUGAUCAUCUGUGGCAGAAGAAGCCGCGGUACGAGAUCGGUGG  
AAGGUCAUCGAGAGCGUGAGCAGCGACGGCCACGAGUACAUCUACGUGGACCC  
GAUGCAGCUGCCGUACGACUCGACCUGGGAGCUGCCGCGGGACCAGCUCGUGC  
UGGGCCCGACGCUGGGGAGCGGCGCCUUCGGCCAGGUGGUGGAGGCGACCCGCC  
CACGGCCUGAGCCACAGCCAGGCCACCAUGAAGGUCGCCGUGAAGAUGCUGAA  
GAGCACCGCCCGCAGCUCGGAGAAGCAGGCCCUGAUGAGCGAGCUCAAGAUA  
UGAGCCACCUGGGCCCCCACCUGAACGUGGUGAACCUUGCUGGGCGCGUGCACC  
AAGGGCGGGCCGAUCUACAUCUACACCGAGUACUGCCGGUACGGCGACCUUGU  
GGACUACCUCACCGGAACAAGCACACGUUCCUGCAGCACCAACAGCGACAAGC  
GGCGGCCGCCGAGCGCCGAGCUGUACAGCAACGCCUUGCCGGUGGGCCUGCCGC  
UGCCCUCGCACGUCAGCCUCACCGGCCGAGAGCGACGGCGGGUACAUGGACAUG  
AGCAAGGACGAGAGCGUGGACUACGUGCCGAUCUGGACAUGAAGGGCGACGU  
GAAGUACGCCGACAUCGAGAGCUCGAACUACAUGGCCCCGUACGACAACUACG  
UGCCGAGCGCCCCGGAGCGGACCUGCCGCGCGACCCUGAUCAACGAGAGCCCGG  
UGCUGAGCUACAUGGACCUGGUCGGCUUCAGCUACCAGGUGGCCAACGGCAUG

## Fortsetzung Figur 22

GAGUUCCUGGCCAGCAAGAACUGCGUGCACC GGGACCUCGCCGCCCGGAACGU  
GCUGAUCUGCGAGGGCAAGCUGGUGAAGAUCUGCGACUUCGGCCUGGCCCCGGG  
ACAUCAUGCGGGACUCGAACUACAUCAGCAAGGGGAGCACCUCUCCUGCCCCUG  
AAGUGGAUGGCGCCGGAGAGCAUCUUAACAGCCUCUACACCACGCUGAGCGA  
CGUGUGGUCGUUCGGCAUCCUGCUGUGGGAGAUUCUACCCUGGGCGGCACCC  
CGUACCCGGAGCUGCCGAUGAACGAGCAGUUCUACAACGCCAUCAAGCGGGGC  
UACCGCAUGGCCCAGCCGGGCCACGCCAGCGACGAGAUUCUACGAGAUCAUGCA  
GAAGUGCUGGGAGGAGAAGUUCGAGAUCCGGCCCCCGUUCAGCCAGCUCGUCC  
UGCUGCUGGAGCGGCUGCUGGGCGAGGGGUACAAGAAGAAGUACCAGCAGGUG  
GACGAGGAGUUCCUCCGGAGCGACCAACCCGGCCAUCUGCGGAGCCAGGCGCG  
GCUGCCGGGCUUCCACGGCCUGCGCAGCCCGCUGGACACCUCGAGCGUGCUGU  
ACACCGCCGUGCAGCCGAACGAGGGCGACAACGACUACAUCAUCCCCCUCCCGG  
ACCCGAAGCCGGAGGUGGCCGACGAGGGCCCGCUGGAGGGCAGCCCGAGCCUG  
GCCAGCAGCACCCUGAACGAGGUGAACACGUCGAGCACC AU CAGCUGCGACAG  
CCCCUGGAGCCG CAGGACGAGCCGGAGCCGGAGCCGCAGCUGGAGCUCCAGG  
UCGAGCCGGAGCCCGAGCUGGAGCAGCUGCCGGACAGCGGGUGCCCCGGCCCCG  
CGGGCCGAGGCGGAGGACAGCUUCCUG

Figur 23

**Her3 M34309 opti**

AUGCGGGCCAACGACGCGCUGCAGGUGCUCGGCCUGCUGUUCAGCCUGGCCCCG  
CGGGUUCGGAGGUCGGCAACAGCCAGGCCGUGUGCCCCGGGCACCCUGAACGGCC  
UGAGCGUGACGGGGCGACGCCGAGAACCAGUACCAGACCCUCUACAAGCUGUAC  
GAGCGGUGCGAGGUGGUGAUUGGGCAACCUGGAGAUCGUGCUGACCGGGCACA  
CGCCGACCUGAGCUUCCUGCAGUGGAUCCGGGAGGUCACCGGCUACGUGCUCG  
UGGCCAUGAACGAGUUCAGCACCCUGCCCCUGCCGAACCUGCGGGUGGUGCGG  
GGCACCCAGGUGUACGACGGCAAGUUCGCGAUCUUCGUGAUCUGUAACUACAA  
CACGAACAGCUCGCACGCCUGCGGCAGCUCGCCUGACCCAGCUGACCGAGAU  
CCUGAGCGGGCGGCGUGUACAUCGAGAAGAACGACAAGCUGUGCCACAUGGACA  
CCAUCGACUGGGCGGGACAUCGUGCGGGACCGGGACGCCGAGAUCGUGGUGAAG  
GACAACGGGGCGGAGCUGCCCGCCGUGCCACGAGGUGUGCAAGGGCCGGUGCUG  
GGGCCCCGGGCAGCGAGGACUGCCAGACCCUGACCAAGACGAUCUGCGCCCCGC  
AGUGCAACGGCCACUGCUUCGGCCCCAACCCGAACCAGUGCUGCCACGACGAG  
UGCGCCGGGGGCGUGCAGCGGCCCGCAGGACACCGACUGCUUCGCCUGCCGCCAC  
UUCAACGACAGCGGCGCGUGCGUCCCCGCGGUGCCCGCAGCCGCUCGUGUACAA  
CAAGCUGACCUUCCAGCUGGAGCCCAACCCGCACACCAAGUACCAGUACGGCG  
GCGUGUGCGUGGGCCUCGUGCCCGCACAAUCUUCGUGGUGGACCAGACCAGCUGC  
GUCCGGGGCCUGCCCCGCCGACAAGAUGGAGGUGGACAAGAACGGGCUGAAGAU  
GUGCGAGCCGUGCGGGCGGCCUGUGCCCCAAGGCCUGCGAGGGCACCGGCAGCG  
GCAGCCGGUUCAGACGGUGGACAGCAGCAACAUCGACGGGUUCGUGAACUGC  
ACCAAGAUCUGGGCAACCUCGACUUCUGAUCACCGGCCUGAACGGCGACCC  
GUGGCACAAGAUCCCGGGCCUGGACCCGGAGAAGCUGAACGUGUUCGGACCG  
UGCGGGGAGAUACCGGCUACCUGAACAUCCAGUCGUGGGCCGCCGCACAUGCAC  
AAUCUUCAGCGUCUUCAGCAACCUCACCACGAUCGGCGGGCGCAGCCUGUACAA  
CCGGGGGCUUCAGCCUGCUGAUCAUGAAGAACCUGAACGUGACCAGCCUGGGCU  
UCCGGUUCGCUCAAGGAGAUACGCGCCGGCCGGAUCUACAUCAGCGCGAACCGG  
CAGCUGUGCUACCACCACAGCCUGAACUGGACCAAGGUGCUGCGGGGGCCCCAC  
CGAGGAGCGCCUGGACAUCAAGCACAACCGGCCGCGGGCGGGACUGCGUGGGCG  
AGGGCAAGGUGUGCGACCCGCUUGUCAGCAGCGGGGGCUGCUGGGGGCCCCGGG  
CCGGGGCCAGUGCCUCUCGUGCCGGAACUACAGCCGGGGCGGGGUGUGCGUCAC  
CCACUGCAACUUCUGAACGGCGAGCCGCGCGAGUUCGCCACGAGGCCGAGU  
GCUUCAGCUGCCACCCCGAGUGCCAGCCGAUGGGCGGCACCGCCACGUGCAAC  
GGCAGCGGCAGCGACACCUGCGCCAGUGCGCGCACUUCGGGGACGGGGCCGCAC  
UGCGUGAGCUCGUGCCCGCACGGCGUGCUGGGGCGCCAAGGGCCCCGAUCUACAA  
GUACCCGGACGUGCAGAACGAGUGCCGGGCCUGCCACGAGAACUGCACCCAGG  
GCUGCAAGGGGCCCGGAGCUGCAGGACUGCCUGGGGCAGACCCUGGUGCUCAUC  
GGCAAGACCCACCUGACCAUGGCCUGACGGUGAUCGCCGGCCUGGUCGUGAU  
CUUCAUGAUGCUGGGCGGCACCUUCCUGUACUGGGCGGGGCGGGCGGAUCCAGA  
ACAAGCGCGCCAUGCGGGCGGUACCUCGAGCGGGGCGAGAGCAUCGAGCCGCUG  
GACCCGAGCGAGAAGGCCAACAAGGUGCUGGGCGGGAUCUUAAGGAGACCGA  
GCUGCGGAAGCUGAAGGUGCUGGGGAGCGGCGUGUUCGGCACCGUGCACAAGG  
GCGUCUGGAUCCCGGAGGGCGAGAGCAUCAAGAUCCCGGUGUGCAUCAAGGUG  
AUCGAGGACAAGAGCGGGCGCCAGUCGUUCCAGGCCGUGACCGACCACAUGC  
CGCCAUCGGCAGCCUGGACCACGCCCCAUUCGUGCGGCUGCUGGGCCUGUGCCC  
CGGCAGCAGCCUGCAGCUCGUGACCCAGUACCUGCCGCUGGGCAGCCUGCUGG  
ACCACGUCCGGCAGCACCGGGGCGCCCUGGGGCGCGAGCUCUUCUGUAACUGG

## Fortsetzung Figur 23

GGCGUGCAGAUCCGCAAGGGCAUGUACUACCUGGAGGAGCACGGCAUGGUGCA  
CCGGAACCUGGCGGCCCGGAACGUGCUGCUCAAGAGCCCGUCGCAGGUGCAGG  
UGGCCGACUUCGGCGUCGCCGACCUGCUGCCGCCGGACGACAAGCAGCUGCUG  
UACAGCGAGGCCAAGACGCCCAUCAAGUGGAUGGCCCUUGGAGAGCAUCCACUU  
CGGCAAGUACACCCACCAGAGCGACGUGUGGAGCUACGGGGUGACCGUGUGGG  
AGCUCAUGACCUUCGGCGCGGAGCCGUACGCCGGCCUGCGCCUGGCCGAGGUG  
CCGGACCUGCUGGAGAAGGGCGAGCGGCUGGCCAGCCGCAGAUUCUGCACCAU  
CGACGUGUACAUGGUCAUGGUGAAGUGCUGGAUGAUCGACGAGAACAUCCGGC  
CGACCUUCAAGGAGCUCGCCAACGAGUUCACGCGGAUGGCCCGGGACCCGCCCC  
GGUACCUGGUGAUCAAGCGCGAGAGCGGCCCGGGCAUCGCGCCGGGGCCGGAG  
CCGCACGGCCUGACCAACAAGAAGCUUGGAGGAGGUGGAGCUGGAGCCGGAGCU  
GGACCUCGACCUGGACCUGGAGGCGGAGGAGGACAACCUGGCCACCACCACCC  
UGGGCUCGGCCCUGAGCCUCCCCGUGGGCACCCUGAACCGGCCCGCGGGGCAGCC  
AGAGCCUGCUGAGCCCGAGCUCGGGCUACAUGCCGAUGAACAGGGGAACCUG  
GGCGGCAGCUGCCAGGAGAGCGCCGUGAGCGGCAGCAGCGAGCGGUGCCCGCG  
GCCGGUCUCGUCGACCCCCAUGCCGCGGGGCGUGCCUCGCCAGCGAGAGCAGCGA  
GGGCCACGUGACGGGGGAGCGAGGCGGAGCUGCAGGAGAAGGUGAGCAUGUGCC  
GCUCGCGGAGCCGGAGCCGGAGCCCGCGGCCCGCGGGGCGACAGCGCCUACCACA  
GCCAGCGCCACUCGUCGUCUGACCCCGGUGACCCCGCUGAGCCCGCCCGGCCUGG  
AGGAGGAGGACGUGAACGGCUACGUGAUGCCGGACACCCACCUCAAGGGCACC  
CCGAGCAGCCGGGAGGGCACCCUGAGCAGCGUCGGGCUGUCGAGCGUGCUGGG  
CACGGAGGAGGAGGACGAGGACGAGGAGUACGAGUACAUGAACCGGCGGCGGC  
GGCACAGCCCGCCGCACCCGCCGCGCCCCAGCAGCCUGGAGGAGCUGGGCUACG  
AGUACAUGGACGUGGGCAGCGACCUCUCGGCCAGCCUGGGCAGCACCCAGAGC  
UGCCCGCUGCACCCGGUGCCGAUCAUGCCCACCGCCGGCACCAACCCCGGACGAG  
GACUACGAGUACAUGAACCGGCAGCGGGACGGGGGCGGCCCGGGCGGCGACUA  
CGCCGCCAUGGGCGCGUGCCCGGCCAGCGAGCAGGGGUACGAGGAGAUGCGGG  
CCUUCCAGGGCCCGGGCCACCAGGCCCGCACGUGCACUACGCCCGGCUGAAGA  
CCCUGCGGAGCCUGGAGGCCACGGACUCGGCGUUCGACAACCCCGACUACUGG  
CACAGCCGCCUCUCCCCGAAGGCCAACGCCAGCGGACC



Figur 24

**Ep-Cam (KSA or GA733-2) M32325 or M33011 opti**

AUGGCCCCGCCCCAGGUGCUGGCGUUCGGCCUCCUGCUGGCCGCCGCCACCGCC  
ACGUUCGCCGCGGCCAGGAGGAGUGCGUCUGCGAGAACUACAAGCUGGCCGU  
GAACUGCUUCGUGAACAACAACCGGCAGUGCCAGUGCACCAGCGUGGGGGCCC  
AGAACACCGUGAUCUGCUCGAAGCUGGCCGCCAAGUGCCUGGUGAUGAAGGCG  
GAGAUGAACGGCAGCAAGCUCGGCCGCCGGGCCAAGCCGGAGGGGCGCCUGCA  
GAACAACGACGGCCUGUACGACCCGGACUGCGACGAGAGCGGCCUGUUAAGG  
CCAAGCAGUGCAACGGGACCAGCACCUGCUGGUGCGUCAACACCGCCGGCGUG  
CGGCGGACGGACAAGGACACCGAGAUCACCUGCAGCGAGCGGGUGCGGACCUA  
CUGGAUCAUCAUCGAGCUGAAGCACAAGGCCCGCGAGAAGCCGUACGACAGCA  
AGUCGCGUGCGGACCGCGCUCCAGAAGGAGAUACACCGCGGUACCAGCUGGAC  
CCGAAGUUAUCACCAGCAUCCUGUACGAGAACAACGUGAUCACCAUCGACCU  
GGUGCAGAACAGCAGCCAGAAGACCCAGAACGACGUGGACAUCGCCGACGUCG  
CCUACUACUUCGAGAAGGACGUGAAGGGCGAGAGCCUGUCCACAGCAAGAAG  
AUGGACCUGACCGUGAACGGCGAGCAGCUCGACCUGGACCCGGGCCAGACCCU  
GAUCUACUACGUGGACGAGAAGGCCCCCGAGUUCUCGAUGCAGGGCCUGAAGG  
CCGGGGUGAUCGCCGUGAUCGUCGUGGUGGUGAUCGCGGUGGUGGCCGGCAUC  
GUCGUGCUGGUGAUCAGCCGGAAGAAGCGGAUGGCCAAGUACGAGAAGGCCGA  
GAUCAAGGAGAUGGGCGAGAUGCACCGGGAGCUGAACGCC

Figur 25

## PSMA AF007544 opti

AUGUGGAACCUUGCUCACGAGACCGACAGCGCCGUGGCGACGGCCCCGGCGCCC  
GCGGUGGGCUGUGCGCCGGCGCCCUGGUCCUGGCGGGGGCUUCUUCUGCUGG  
GCUUCCUCUUCGGCUGGUUCAUCAAGUCGAGCAACGAGGGCCACCAACAUCACC  
CCCAAGCACAACAUGAAGGCGUUCUGGACGAGCUGAAGGCCGAGAACAUCAA  
GAAGUUCUGCACAACUUCACCCAGAUCCCGCACCUGGCCGGCACCCGAGCAGA  
ACUUCACAGCUGGCCAAGCAGAUCCAGAGCCAGUGGAAGGAGUUCGGCCUCGAC  
AGCGUGGAGCUGGCCACUACGACGUGCUGCUGAGCUACCCGAACAAGACCCA  
CCCGAACUACAUCAGCAUCAUAACGAGGACGGGAACGAGAUUCUUAACACGU  
CGCUGUUCGAGCCGCCGCCCGGGCUACGAGAACGUGAGCGACAUCGUGCCG  
CCGUUCAGCGCCUUCAGCCCGCAGGGCAUGCCGGAGGGCGACCUGGUGUACGU  
CAACUACGCGCGGACCGAGGACUUCUUAAGCUCGAGCGGGACAUGAAGAUA  
ACUGCAGCGGCAAGAUCGUGAUCGCCCGGUACGGCAAGGUGUUCGGGGGAAC  
AAGGUGAAGAAGCGCCAGCUGGCCGGCGCCAAGGGCGUGAUCCUGUACAGCGA  
CCCCGCCGACUACUUCGCGCCGGGCGUGAAGUCGUACCCGGACGGCUGGAACC  
UGCCGGGCGGGGGCGUCCAGCGCGGCAACAUCUGAACCGGCGCCGGC  
GACCCGCUACCCCGGGCUACCCCGCCAACGAGUACGCCUACCGGCGGGGGAUC  
GCCGAGGCCCGUGGGCCUGCCGAGCAUCCCGGUGCACCCGAUCGGCUACUACGA  
CGCGCAGAAGCUGCUGGAGAAGAUGGGCGGCAGCGCCCCGCCGGACAGCAGCU  
GGCGGGGCAGCCUGAAGGUGCCCUACAACGUGGGGCCGGGCUUACCCGGCAAC  
UUCUCGACCCAGAAGGUGAAGAUGCACAUCCACAGCACCAACGAGGUCACGCG  
GAUCUACAACGUGAUCGGCACCCUGCGGGGCGCCGUGGAGCCGGACCGCUACG  
UGAUCCUCGGCGGGCACCGGGACAGCUGGGUGUUCGGCGGCAUCGACCCGCAG  
AGCGGCGCCGCGUGGUCCACGAGAUCGUGCGGAGCUUCGGCACCCUGAAGAA  
GGAGGGCUGGCGGCCGCGGCGGACCAUCCUGUUCGCCAGCUGGGACGCGGAGG  
AGUUCGGGCUGCUGGGCUCGACCGAGUGGGCCGAGGAGAACAGCCGCCUGCUC  
CAGGAGCGGGGCGUGGCCUACAUAACGCCGACAGCAGCAUCGAGGGCAACUA  
CACCCUGCGGGUGGACUGCACGCCGCGUGAUGUACAGCCUGGUGCACAACCUGA  
CCAAGGAGCUGAAGAGCCCCGACGAGGGCUUCGAGGGCAAGUCGCUCUACGAG  
AGCUGGACCAAGAAGAGCCCCGAGCCCGGAGUUCAGCGGGAUGCCGCGGAUCAG  
CAAGCUGGGCUCGGGCAACGACUUCGAGGUGUUCUUCAGCGGCUGGGCAUCG  
CCAGCGGCCGGGCCCGCUACACCAAGAACUGGGAGACCAACAAGUUCAGCGGC  
UACCCGCUGUACCACAGCGUCUACGAGACCUACGAGCUGGUGGAGAAGUUCUA  
CGACCCGAUGUUAAGUACCACCUGACGGUGGCGCAGGUGCGGGGCGGGGAUGG  
UGUUCGAGCUCGCCAACAGCAUCGUGCUGCCCUUCGACUGCCGGGACUACGCC  
GUCGUGCUGCGGAAGUACGCCGACAAGAUCUACAGCAUCUCGAUGAAGCACCC  
GCAGGAGAUGAAGACCUACAGCGUGAGCUUCGACAGCCUGUUCAGCGCCGUGA  
AGAACUUCACCGAGAUCGCCAGCAAGUUCUCGGAGCGGCUGCAGGACUUCGAC  
AAGAGCAACCCGAUCGUGCUGCGGAUGAUGAACGACCAGCUCAUGUUCUGGA  
GCGCGCGUUAUCGACCCGCUUGGGCCUGCCGGACCGGCCGUUCUACCGGCACGU  
GAUCUACGCCCCCAGCAGCCACAACAAGUACGCCGGCGAGAGCUUCCCGGGCA  
UCUACGACGCCCGUGUUCGACAUCGAGAGCAAGGUCGACCCGUCGAAGGCCUGG  
GGCGAGGUGAAGCGGCAGAUCUACGUGGCCGCGUUCACCGUGCAGGCCGCCGC  
CGAGACCCUGAGCGAGGUGGCC

Figur 26

**PSA M26663 opti**

AUGUGGGUGCCGGUCGUGUUCCUGACCCUCAGCGUGACGUGGAUCGGCGCCGC  
GCCCCUGAUCCUGUCGCGGAUCGUGGGCGGGUGGGAGUGCGAGAAGCACAGCC  
AGCCGUGGCAGGUGUCUGGUGGCCAGCCGCGGGCCGGCCGUCUGCGGCGGCGUG  
CUGGUGCACCCGCAGUGGGUGUCUGACCGCCGCCACUGCAUCCGGAACAAGAG  
CGUGAUCCUCCUGGGCCGGCACAGCCUGUUCCACCCGGAGGACACCGGGCAGG  
UGUUCCAGGUCAGCCACUCGUUCCCGCACCCGCUGUACGACAUGAGCCUGCUG  
AAGAACCGGUUCCUCCGGCCCCGGCGACGACAGCAGCCACGACCUGAUGCUGCU  
GCGCCUGAGCGAGCCGGCCGAGCUGACCGACGCGGUGAAGGUGAUGGACCUC  
CGACCCAGGAGCCGGCCCCUGGGCACCACGUGCUACGCCAGCGGCUGGGGCUCG  
AUCGAGCCGGAGGAGUUCCUGACCCCGAAGAAGCUGCAGUGCGUGGACCUGCA  
CGUGAUCAGCAACGACGUGUGCGCCCAGGUUCCACCCCGAGAAGGUGACCAAGU  
UCAUGCUGUGCGCCGGCCGGUGGACCGGGGGCAAGAGCACCUGCAGCGGCGAC  
AGCGGCGGCCCCGCUCGUGUGCAACGGCGUGCUGCAGGGGAUACACGAGCUGGGG  
CUCGGAGCCGUGCGCCUGCCGGAGCGGCCGAGCCUGUACACGAAGGUGGUGC  
ACUACCGGAAGUGGAUCAAGGACACCAUCGUCGCGAACCCG

Figur 27

**PSCA AF043498 opti**

AUGAAGGCCGUGCUGCUCGCGCUGCUGAUGGCCGGCCUGGCCCUGCAGCCGGG  
GACCGCCCUGCUCUGCUACAGCUGCAAGGCCCAGGUCUCGAACGAGGACUGCC  
UGCAGGUGGAGAACUGCACGCAGCUGGGCGAGCAGUGCUGGACCGCCCGGAUC  
CGCGCGGUGGGCCUGCUGACCGUGAUCAGCAAGGGCUGCAGCCUGAACUGCGU  
GGACGACAGCCAGGACUACUACGUGGGCAAGAAGAACAUCACCUGCUGCGACA  
CCGACCUCUGCAACGCCAGCGGCGCCACGCCCUGCAGCCCGCCGCCGCGAUC  
UGGCCCUGCUGCCGGGCCUGGGGCUCCUGCUGUGGGGGCCCGGGCCAGCUG

Figur 28

**Vimentin Z19554**

AUGAGCACCCGGUCGGUGAGCAGCAGCAGCUACCGCCGGAUGUUCGGCGGGCC  
GGGCACGGCCAGCCGGCCCUUGAGCAGCCGGAGCUACGUCACCACCAGCACCCG  
GACCUACAGCCUGGGCUCGGCGCUCCGGCCGAGCACCAGCCGCAGCCUGUACGC  
CAGCAGCCCGGGCGGCGUGUACGCCACGCGGUCGAGCGCCGUGCGGCUGCGGA  
GCAGCGUGCCGGGCGUGCGGCUGCUGCAGGACAGCGUGGACUUCAGCCUGGCC  
GACGCCAUCAACACCCGAGUUCAAGAACACCCGGACCAACGAGAAGGUCGAGCU  
CCAGGAGCUGAACGACCGCUUCGCGAACUACAUCGACAAGGUGCGGUUCCUGG  
AGCAGCAGAACAAGAUCCUGCUGGCCGAGCUGGAGCAGCUCAAGGGGCGAGGGC  
AAGUCGCGGCUGGGCGACCUGUACGAGGAGGAGAUGC GGGAGCUGCGGCGGCA  
GGUGGACCAGCUGACCAACGACAAGGCCCGCGUGGAGGUGGAGCGGGACAACC  
UGGCCGAGGACAUCAUGC GGCUCGCGGAGAGCUGCAGGAGGAGAUGCUGCAG  
CGGGAGGAGGCCGAGAACACCCUGCAGAGCUUCCGGCAGGACGUGGACAACGC  
CAGCCUGGCGCGCCUGGACCUCGAGCGGAAGGUCGAGAGCCUGCAGGAGGAGA  
UCGCCUUCUGAAGAAGCUGCACGAGGAGGAGA UCCAGGAGCUGCAGGCCCCAG  
AUCCAGGAGCAGCACGUGCAGAU CGACGUGGACGUGAGCAAGCCGGACCUGAC  
GGCCGCCCUCCGGGACGUGCGGCAGCAGUACGAGAGCGUGGCCGCGAAGAACC  
UGCAGGAGGCCGAGGAGUGGUACAAGUCGAAGUUCGCCGACCUGAGCGAGGCC  
GCCAACCGGAACAACGACGCCCUGCGGCAGGCGAAGCAGGAGAGCACCCGAGUA  
CCGCCGGCAGGUCCAGAGCCUGACCUGCGAGGUGGACGCCCUGAAGGGCACCA  
ACGAGAGCCUCGAGCGGCAGAU GCGGGAGAUUGGAGGAGAACUUCGCCGUGGAG  
GCCGCCAACUACCAGGACACCAUCGGCCGGCUGCAGGACGAGAUCCAGAACAU  
GAAGGAGGAGAU GGGCCCGGCACCUGCGCGAGUACCAGGACCUGCUGAACGUGA  
AGAUGGCGCUGGACAUCGAGAU CGCCACCUACCGGAAGCUCCUGGAGGGCGAG  
GAGAGCCGGAUCUCGCUGCCGUGCCCAACUUCAGCAGCCUGAACCU GCGGGA  
GACGAACCUCGACAGCCUGCCGCU GGUUGGACACCCACAGCAAGCGGACCUUCC  
UGAUCAAGACCGUGGAGACCCGGGACGGGCAGGUCAUCAACGAGACCAGCCAG  
CACCACGACGACCUGGAG

Figur 29

**Adipose differentiation antigen X97324 opti**

AUGGCCAGCGUGGCGGUCGACCCGCAGCCCUCGGUGGUGACCCGGGUGGUGAA  
CCUGCCGCUCGUGAGCAGCACGUACGACCUGAUGAGCAGCGCCUACCUGAGCA  
CCAAGGACCAGUACCCGUACCUGAAGUCGGUCUGCGAGAUGGCCGAGAACGGC  
GUGAAGACCAUCACCAGCGUGGCGAUGACCAGCGCCCUGCCGAUCAUCCAGAA  
GCUGGAGCCGCAGAUCCGCGUGGCGAACACCUACGCCUGCAAGGGGCUUGACC  
GCAUCGAGGAGCGGCUGCCGAUCCUGAACCCAGCCCAGCACGCAGAUCCUGGCC  
AACGCCAAGGGCGCCGUGACCCGGCGCCAAGGACGCGGUCACCACCACCGUGACC  
GGCGCCAAGGACAGCGUGGCCAGCACGAUACCCGGCGUGAUGGACAAGACCAA  
GGGCGCCGUGACCCGGGUCGGUGGAGAAGACCAAGAGCGUCGUGAGCGGCAGCA  
UCAACACCGUGCUGGGCAGCCGGAUGAUGCAGCUGGUGAGCUCGGGCGUGGAG  
AACGCCCUGACGAAGAGCGAGCUCCUGGUGGAGCAGUACCUGCCGCUGACCGA  
GGAGGAGCUGGAGAAGGAGGCCAAGAAGGUCGAGGGCUUCGACCUGGUGCAGA  
AGCCGAGCUACUACGUGCGGCUCGGCAGCCUGAGCACCAAGCUGCACAGCCGG  
GCGUACCAGCAGGCCCUUGUCGCGGGUGAAGGAGGCCAAGCAGAAGAGCCAGCA  
GACCAUCAGCCAGCUGCACAGCACCGUGCACCUGAUCGAGUUCGCCCAGCAAGA  
ACGUGUACAGCGCCAACCAGAAGAUCCAGGACGCCAGGACAAGCUCUACCUG  
AGCUGGGUCGAGUGGAAGCGGUCGAUCGGGUACGACGACACCGACGAGAGCCA  
CUGCGCGGAGCAGUUCGAGAGCCGGACGCUGGCCAUCGCCCAGGAACCUGACCC  
AGCAGCUGCAGACCACCUGCCACACCCUGCUCAGCAACAUCCAGGGCGUGCCGC  
AGAACAUCCAGGACCAGGCCAAGCACAUGGGCGUGAUGGCCGGCGACAUCUAC  
AGCGUGUUCGGAACGCCGCGAGCUUCAAGGAGGUGUCGGACAGCCUGCUGAC  
CAGCAGCAAGGGCCAGCUGCAGAAGAUGAAGGAGAGCCUGGACGACGUGAUGG  
ACUACCUGGUCAACAACACGCCGCUCAACUGGCUGGUGGGCCCGUUCUACCCCC  
AGCUGACCGAGAGCCAGAACGCCAGGACCAGGGGGCCGAGAUGGACAAGUCG  
AGCCAGGAGACCCAGCGGAGCGAGCACAAGACCCAC

Figur 30

**Beta actin M10277 opti**

AUGGACGACGACAUCGCCGCGCUGGUGGUCGACAACGGCAGCGGGAUGUGCAA  
GGCCGGCUUCGCCGGCGACGACGCCCCGCGGGCCGUGUCCCCUCGAUCGUGGG  
CCGCCCCGCGGCACCAAGGGCGUGAUGGUGGGCAUGGGGCAGAAGGACAGCUACG  
UGGGCGACGAGGCCCAGAGCAAGCGGGGCAUCCUCACCCUGAAGUACCCGAUC  
GAGCACGGCAUCGUCACGAACUGGGACGACAUGGAGAAGAUCUGGCACCAACAC  
CUUCUACAACGAGCUGCGGGUGGCGCCGGAGGAGCACCCGGUGCUGCUGACCG  
AGGCCCCGCUGAACCCCAAGGCCAACCGGGAGAAGAUGACCCAGAUCAUGUUC  
GAGACCUUCAACACCCCGGCCAUGUACGUGGCCAUCCAGGCCGUGCUCAGCCU  
GUACGCGAGCGGCCGGACGACCCGGCAUCGUGAUGGACAGCGGGGACGGCGUCA  
CCCACACCGUGCCGAUCUACGAGGGCUACGCCCUGCCGCACGCCAUCCUGCGCC  
UGGACCUGGCCGGCCGGGACCUCACCGACUACCUGAUGAAGAUCUGACCGAG  
CGGGGCUACUCGUUCACGACCACCGCCGAGCGGGAGAUCGUGCGGGACAUCAA  
GGAGAAGCUGUGCUACGUGGCCCUGGACUUCGAGCAGGAGAUGGCGACCGCCG  
CCAGCAGCAGCAGCCUGGAGAAGAGCUACGAGCUCCCGGACGGCCAGGUGAUC  
ACCAUCGGGAACGAGCGGUUCCGCUGCCCGGAGGCCCUUGUCCAGCCCUCGUU  
CCUGGGCAUGGAGAGCUGCGGCAUCCACGAGACCACGUUCAACAGCAUCAUGA  
AGUGCGACGUGGACAUCCGGAAGGACCUGUACGCCAACACCGUCCUGAGCGGC  
GGCACCACCAUGUACCCGGGCAUCGCCGACCGGAUGCAGAAGGAGAUCACCGC  
GCUGGCCCCGAGCACCAUGAAGAUCAGAUCGCCCCGCCGGAGCGGAAGU  
ACAGCGUGUGGAUCGGGGGCUCGAUCCUCGCCAGCCUGAGCACGUUCCAGCAG  
AUGUGGAUCAGCAAGCAGGAGUACGACGAGAGCGGCCCGAGCAUCGUGCACCG  
GAAGUGCUUC

Figut 31

**Met Protooncogen J02958 opti**

AUGAAGGCCCGGCGGUGCUGGCCCCCGGCAUCCUCGUCCUGCUGUUCACCCUG  
GUGCAGCGGAGCAACGGGGAGUGCAAGGAGGCCUGGCCAAGUCGGAGAUGAA  
CGUGAACAUAGAAGUACCAGCUGCCGAACUUCACGGCCGAGACCCCGAUCCAGA  
ACGUGAUCCUCCACGAGCACCACAUCUCCUGGGCGCCACCAACUACAUCUACG  
UGCUGAACGAGGAGGACCUGCAGAAGGUGGGCGGAGUACAAGACCGGCCCGGUC  
CUGGAGCACCCGGACUGCUUCCCGUGCCAGGACUGCAGCAGCAAGGCCAACCU  
GAGCGGCGGCGUGUGGAAGGACAACAUCAACAUGGCCUCUGUGGUGGACACCU  
ACUACGACGACCAGCUGAUCAGCUGCGGCAGCGUGAACC GCGGGACCUGCCAG  
CGGCACGUGUUC CCCCCACAACCACACGGCCGACAUCCAGUCGGAGGUCCACUGC  
AUCUUCAGCCCGCAGAU CGAGGAGCCGAGCCAGUGCCCGGACUGCGUGGUGAG  
CGCCCU GGGCGCCAAGGUGCUGAGCAGCGUGAAGGACCGGUUCAUCAUCUUCU  
UCGUGGGCAACACCAUCAACUCGAGCUACUUC CCGGACCACCCGCUGCACAGCA  
UCAGCGUCCGGCGGCUGAAGGAGACCAAGGACGGCUUCAUGUUCUCACCGAC  
CAGAGCUACAUCGACGUGCUGCCCGAGUUC CCGGACAGCUACCCGAUCAAGUA  
CGUGCACGCGUUCGAGUCGAACAACUUCAUCUACUUC CUGACCGUGCAGCGCG  
AGACCCUGGACGCCCAGACGUUCCACACCCGGAUCAUCCGGUUCUGCAGCAUC  
AACAGCGGCCUGCACAGCUACAUGGAGAU GCCGCUGGAGUGCAUCCUCACCGA  
GAAGCGGAAGAAGCGGAGCACCAAGAAGGAGGUGUUAACAUC CUGCAGGCCG  
CCUACGUGAGCAAGCCGGGCGCCAGCUGGCCCGG CAGAUCGGGGCGUUCGUG  
AACGACGACAUC CUGUUCGGCGUCUUCGCC CAGAGCAAGCCGGACAGCGCCGA  
GCCGAUGGACCGCAGCGCCAUGUGCGCCUUC CCAUCAAGUACGUGAACGACU  
UCUUAACAAGAUCGUGAACAAGAACAACGUGCGGUGCCUGCAGCACUUCUAC  
GGCCCGAAC CACGAGCACUGCUUCAACCGGACCCUCCUGCGGAACAGCAGCGGC  
UGCGAGGCCCGGCGGGACGAGUACCGCACCCGAGUUCACGACCGCGCUGCAGCG  
GGUGGACCUUGUUCAUGGGCCAGUUCUCGGAGGUGCUGCUGAC CAGCAUCAGCA  
CCUUCAUCAAGGGCGACCUCACCAUCGCCAAC CUGGGGACCAGCGAGGGGCCGG  
UUCAUGCAGGUCGUGGUGAGCCGGAGCGGCCCGUCGACGCCGCACGUGAACUU  
CCUGCUGGACAGCCACCCGGUGAGCCCGGAGGUGAUCGUCGAGCACACCCUGA  
ACCAGAACGGCUACACCCUGGUGAUCACCGGCAAGAAGAUCAACCAAGAUC CCCC  
CUCAACGGCCUGGGGUGCCGGCACUUC CAGAGCUGCAGCCAGUGCCUGAGCGC  
CCCGCCGUUCGUGCAGUGCGGCUGGUGCCACGACAAGUGCGUGCGGUCGGAGG  
AGUGCCUGAGCGGCACCUGGACGCAGCAGAUUCG CCGGCCAUUCUACAAG  
GUGUUC CCGAACAGCGCCCCGCUUGGAGGGCGGCACCCGCCUCACCAUCUGCGGC  
UGGGACUUCGGGUUC CCGGCGGAACAACAAGUUCGACCUGAAGAAGACCCGGGU  
GCUGCUGGGCAACGAGAGCUGCACCCUGACCCUGAGCGAGAGCACGAUGAACA  
CCCUCAAGUGCACCGUCGGCCCCGCCAUGAACAAGCACUUAACAUGUCGAUC  
AUCAUCAGCAACGGCCACGGCACCCACCCAGUACAGCACCUUCAGCUACGUGGA  
CCCGGUGAUCACGAGCAUCAGCCCCGAAGUACGGCCCCGAUGGCGGGCGGGACCC  
UGCUGACCCUGACCGGCAACUACCUGAACUCGGGCAACAGCCGGCACAU CAGC  
AUCGGCGGCAAGACCUGCACCCUGAAGAGCGUGAGCAACAGCAUCCUCGAGUG  
CUACACGCCCGGCCAGACCAUCUCGACCGAGUUCGCCGUGAAGCUGAAGAUCG  
ACCUGGCCAACCCGGGAGACCAGCAUCUUCAGCUACCGCGAGGACCCGAUCGUG  
UACGAGAUCCACCCACCAAGAGCUUCAUCAGCACCUGGUGGAAGGAGCCGCU  
GAACAUCGUCAGCUUCCUGUUCUGCUUCGCCUCGGGCGGGAGCACGAUACCCG  
GCGUGGGCAAGAACCUGAACAGCGUGAGCGUGCCGCGGAUGGUGAUAACGUG  
CACGAGGCCCGGCCGAACUUCACCGUCGCGUGCCAGCACCGGAGCAACAGCGA



## Fortsetzung Figur 31

GAUCAUCUGCUGCACCACCCCGUCGCUCCAGCAGCUGAACCUGCAGCUGCCGCU  
GAAGACCAAGGCCUUCUUAUGCUGGACGGCAUCCUCAGCAAGUACUUCGACC  
UGAUCUACGUGCACAACCCGGUGUUAAGCCCUCGAGAAGCCGGUGAUGAUC  
AGCAUGGGGAACGAGAACGUGCUGGAGAUCAAGGGCAACGACAUCGACCCGGA  
GGCCGUGAAGGGCGAGGUCCUGAAGGUGGGCAACAAGAGCUGCGAGAACAUC  
ACCUGCACAGCGAGGCCGUGCUGUGCACGGUGCCGAACGACCUCUGAAGCUG  
AACAGCGAGCUGAACAUUGAGUGGAAGCAGGCCAUUCUGAGCACCUGCUGGG  
CAAGGUGAUCGUCCAGCCGGACCAGAACUUCACCCGGCCUGAUCGCCGGGGUGG  
UGAGCAUCAGCACCCGCGCUCCUGCUGCUGGGCUUCUUCUGUGGCUCAAG  
AAGCGGAAGCAGAUCAAGGACCUGGGCAGCGAGCUGGUGCGGUACGACGCCCC  
CGUGCACACCCCGCACCUUGGACC GGUGAGCGCCCCGGUCGGUCAGCCCCAC  
CACGGAGAUGGUGAGCAACGAGAGCGUGGACUACCCGGGCCACCUUCCCGGAGG  
ACCAGUCCCCGAACAGCAGCCAGAACGGCUCUGUGCCGGCAGGUGCAGUACCCG  
CUGACCGACAUGAGCCCCGAUCCUCACCAGCGGCGACAGCGACAUCAGCAGCCCG  
CUGCUGCAGAACACCGUGCACAUCGACCUGUCGGCCCUGAACCCCGAGCUGGU  
GCAGGCCGUGCCAGCACGUGGUGAUCGGCCCCGAGCAGCCUCAUCGUGCACUUA  
ACGAGGUGAUCGGGCGGGGGCCACUUCGGCUGCGUGUACCACGGCACCCUGCUG  
GACAACGACGGCAAGAAGAUAUCCACUGCGCGGUCAAGAGCCUGAACCGCAUCAC  
GGACAUCGGCGAGGUGAGCCAGUUCUGACCGAGGGGAUCAUCAUGAAGGACU  
UCAGCCACCCGAACGUGCUGUCGCUCCUGGGCAUCUGCCUGCGGAGCGAGGGC  
AGCCCGCUGGUGGUGCUGCCGUACAUGAAGCACGGCGACCUGCGGAACUUAU  
CCGGAACGAGACCCACAACCCGACCGUGAAGGACCUCAUCGGCUUCGGCCUGC  
AGGUCGCCAAGGCCAUGAAGUACCUGGCCAGCAAGAAGUUCGUGCACCCGGGAC  
CUGGCCGCCCGGAACUGCAUGCUGGACGAGAAGUUCACCGUGAAGGUGGCGGA  
CUUCGGGCGUGGCCCGCGACAUGUACGACAAGGAGUACUACAGCGUGCACAACA  
AGACCGGCGCCAAGCUCCCCGUGAAGUGGAUGGGCCUGGAGAGCCUGCAGACG  
CAGAAGUUCACCACCAAGUCGGACGUCUGGAGCUUCGGCGUGGUGCUGUGGGA  
GCUGAUGACCCGGGGCGCCCCGCCGUACCCGGACGUGAACACCUUCGACAUCAC  
CGUGUACCUUGCUCCAGGGCCGGCGGCUGCUGCAGCCGGAGUACUGCCCGGACC  
CCUGUACGAGGUGAUGCUGAAGUGCUGGCACCCGAAGGCCGAGAUGCGGCCG  
AGCUUCAGCGAGCUGGUCAGCCGGAUCAGCGCGAUCUUCUCGACGUUCAUCGG  
CGAGCACUACGUGCACGUGAACGCCACCUACGUGAACGUGAAGUGCGUGGGCC  
CGUACCCGAGCCUCCUGAGCAGCGAGGACAACGCCGACGACGAGGUCGACACC  
CGCCCGGCCAGCUUCUGGGAGACCAGC

Figur 32

**Carbonic anhydrase isoform G250 X66839 opti**

AUGGCCCCGCUGUGCCCCAGCCCGUGGCUCCCGCUGCUGAUGCCGGCGCCGGCC  
CCGGGCCUGACCGUGCAGCUGCUGCUCUCGCUGCUGCUGCUGAUGCCCGUCCAC  
CCGCAGCGGCUGCCGCGCAUGCAGGAGGACAGCCCGCUCGGGGGCGGCAGCAG  
CGGCGAGGACGACCCGCUGGGCGAGGAGGACCUGCCGAGCGAGGAGGACAGCC  
CCCGGGAGGAGGACCCGCCGGGCGAGGAGGACCUGCCGGGGGAGGAGGACCUG  
CCGGGCGAGGAGGACCUGCCGAGGUGAAGCCCAAGUCGGAGGAGGAGGGCAG  
CCUCAAGCUGGAGGACCUGCCGACGGUGGAGGCCCCGGGCGACCCGCAGGAGC  
CGCAGAACAACGCCACCGGGACAAGGAGGGCGACGACCAGAGCCACUGGCGG  
UACGGCGGGGACCCGCCCGUGGCCGCGGGUGAGCCCGGCCUGCGCCGGCCGGUUC  
CAGAGCCCGGUGGACAUCCGCCCGCAGCUGGCGGCCUUCUGCCCGGCCUUGCGG  
CCCCUGGAGCUCCUGGGCUUCCAGCUGCCGCCCGCUGCCGGAGCUGCGGCUGCGG  
AACAACGGCCACAGCGUGCAGCUCACCCUGCCGCCGGGCCUGGAGAUGGCCCU  
GGGCCCCGGGCGGGAGUACCGGGCCCUGCAGCUGCACCUCACUGGGGCGCCGC  
GGGCCGCCCCGGGCUCGGAGCACACCGUCGAGGGCCACCGGUUCCCGGCCGAGA  
UCCACGUGGUGCACCUGAGCACCGCCUUCGCCCGGGUGGACGAGGCCCUUGGC  
CGGCCGGGCGGGCUGGCCGUGCUGGCGGCCUUCUGGAGGAGGGCCCCGGAGGA  
GAACAGCGCCUACGAGCAGCUCCUGAGCCGGCUGGAGGAGAUCCGCCGAGGAGG  
GCAGCGAGACCCAGGUGCCGGGCCUGGACAUCAGCGCCCUGCUGCCCUCCGAC  
UUCAGCCGGUACUUCAGUACGAGGGCAGCCUCACCACGCCGCCGUGCGCCAG  
GGGUCAUCUGGACCGUGUUAACCAGACCGUGAUGCUGAGCGCGAAGCAGCU  
GCACACCCUGAGCGACACCCUGUGGGGGCCCGGGCGACAGCCGCCUGCAGCUCAA  
CUUCCGGGGCCACCCAGCCGCUGAACGGCCGGGUGAUCGAGGCCUUCGUUCCCGGC  
CGGCGUGGACAGCAGCCCCCGGGCCGCCGAGCCGGUGCAGCUGAACAGCUGCC  
UGGCGGCCGGCGACAUCUUGGCCCUUGGUCUUCGGGCUCCUGUUCGCCGUGACG  
AGCGUGGCCUUCUGGUGCAGAUGC GGCGGCAGCACCGCCGGGGCACCAAGGG  
CGGCGUGAGCUACCGGCCGGCCGAGGUGGCGGAGACCGGCGCC

Figur 33

**Cytochrome p450 AF450132 opti**

AUGGGCACCAGCCUGUCGCCGAACGACCCCUGGCCGCUCAACCCGCUGAGCAUC  
CAGCAGACGACCCUGCUGCUGCUGCUCAGCGUGCUGGCCACCGUCCACGUGGG  
GCAGCGGCUGCUGCGCCAGCGGCGGGCGGCAGCUGCGGAGCGCGCCGCCGGGCCC  
GUUCGCCUGGCCCCUGAUUCGGCAACGCCGCCGCCGUGGGCCAGGCCGCGCACCU  
CAGCUUCGCCCCGGCUGGCCCGCCGGUACGGCGACGUGUUCAGAUCCGGCUGG  
GCAGCUGCCCCGAUCGUGGUGCUGAACGGGGAGCGGGCCAUCCACCAGGCCUG  
GUCCAGCAGGGCUCGGCCUUCGCGGACCGGGCCGCCUUCGCCAGCUUCCGGGU  
GGUGAGCGGGCGGCCGACGAUGGCCUUCGGCCACUACAGCGAGCACUGGAAGG  
UGCAGCGGGCGGGCCGCCACAGCAUGAUGCGGAACUUCUUCACCCGGCAGCCG  
CGGUCGCGCCAGGUGCUGGAGGGGCCACGUGCUCAGCGAGGCGCGGGAGCUGGU  
CGCCCUGCUGGUGCGGGGGAGCGCCGACGGCGCCUUCUGGACCCGCGGCCGCU  
GACCGUGGUGGCCGUGGCCAACGUGAUGAGCGCGGUCUGCUUCGGCUGCCGGU  
ACAGCCACGACGACCCCGAGUUCGGGAGCUCCUGAGCCACAACGAGGAGUUC  
GGCCGCACCGUGGGCGCCGGCUCGUGGUGGACGUGAUGCCGUGGCUGCAGUA  
CUUCCCGAACCCGGUGCGGACGGUGUUCGGGAGUUCGAGCAGCUGAACCGGA  
ACUUCAGCAACUUCAUCCUGGACAAGUUCUCCGGCACUGCGAGAGCCUGCGG  
CCGGGGGCGCCCGCGCGACAUGAUGGACGCCUUCAUCCUGAGCGCCGAGAA  
GAAGGCGGCGCGGACAGCCACGGCGGGCGCGCCCGGCUGGACCUGGAGAACG  
UCCCCGCCACCAUCACCGACAUCUUCGGCGCCAGCCAGGACACCCUGUCGACCG  
CCCUCCAGUGGCUGCUGCUGCUGUUCACCCGGUACCCGGACGUGCAGACGCGG  
GUGCAGGCGGAGCUGGACCAGGUGGUGGGGCGGGACCGGCUCCCGUGCAUGGG  
CGACCAGCCGAACCUGCCGUACGUGCUGGCCUUCUUGUACGAGGCCAUUGCUCU  
UCAGCAGCUUCGUCCCGGUGACCAUCCCCACGCCACCACCGCCAACACCAGCG  
UGCUGGGCUACCACAUCCCGAAGGACACCGUGGUGUUCGUGAACCAGUGGAGC  
GUCAACCACGACCCGCUGAAGUGGCCGAACCCGGAGAACUUCGACCCGGCCCCG  
GUUCCUCGACAAGGACGGCCUGAUCAACAAGGACCUGACGAGCCGGGUGAUGA  
UCUUCUCGGUGGGCAAGCGGCGGUGCAUCGGCGAGGAGCUGAGCAAGAUGCAG  
CUGUUCUGUUCAUUCAGCAUCCUCGCGCACCAGUGCGACUUCGGGGCCAACCCC  
AACGAGCCGGCCAAGAUGAACUUCAGCUACGGGCUGACCAUCAAGCCGAAGAG  
CUUCAAGGUGAACGUGACCCUGCGCGAGAGCAUGGAGCUGCUGGACUCGGCCG  
UGCAGAACCUGCAGGCCAAGGAGACCUGCCAG

Figur 34

**Cyclin D1 X59798 opti**

AUGGAGCACCAGCUGCUCUGCUGCGAGGUGGAGACCAUCCGGCGCGCCUACCC  
GGACGCGAACCUGCUGAACGACCGGGUCCUGCUGGGCCAUGCUGAAGGCCGAGG  
AGACGUGCGCCCCAGCGUGUCGUACUUAAGUGCGUGCAGAAGGAGGUGCUG  
CCGAGCAUGC GGAAGAUCGUGGGCCACCUGGAUGCUCGAGGUGUGCAGGAGCA  
GAAGUGCGAGGAGGAGGUCUCCCCGCUGGCCAUGAACUACCUGGACCGGUUCC  
UGAGCCUGGAGCCGGUGAAGAAGAGCCGGCUGCAGCUCCUGGGCGCGACCUGC  
AUGUUCGUGGCCAGCAAGAUGAAGGAGACCAUCCCGCUGACCGCCGAGAAGCU  
GUGCAUCUACACCGACAACAGCAUCCGCCCGGAGGAGCUGCUGCAGAUGGAGC  
UCCUGCUGGUGAACAAGCUGAAGUGGAACCUGGCCGCCAUGACGCCCCACGAC  
UUCAUCGAGCACUCCUGUCGAAGAUGCCGGAGGCCGAGGAGAACAAGCAGAU  
CAUCCGGAAGCACGCGCAGACCUUCGUGGGCCUCUGCGCCACCGACGUGAAGU  
UCAUCAGCAACCCGCCGAGCAUGGUCGCCGCCGGGAGCGUGGUGGCCGCGGUG  
CAGGGCCUGAACCUGCGGAGCCCGAACAACUCCUGAGCUACUACCGGCUGAC  
CCGGUCCUGUCGCGGGUGAUCAAGUGCGACCCGGACUGCCUCCGCGCCUGCC  
AGGAGCAGAU CGAGGCCCU GCGUGGAGAGCAGCCUGCGGCAGGCCAGCAGAAC  
AUGGACCCCAAGGCCGCCGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGUGGACCU  
GGCGUGCACCCCGACCGACGUCCGGGACGUGGACAUC

Figur 35

**Cyclin M15796 opti**

AUGUUCGAGGCCCGGCUGGUGCAGGGCAGCAUCCUCAAGAAGGUCCUGGAGGC  
GCUGAAGGACCUGAUCAACGAGGCCUGCUGGGACAUCUCGAGCAGCGGGGUGA  
ACCUGCAGAGCAUGGACAGCAGCCACGUGUCGCUGGUGCAGCUCACCCUGCGC  
AGCGAGGGGCUUCGACACGUACCGGUGCGACCGGAACCUGGCCAUUGGGCGUGAA  
CCUGACCAGCAUGAGCAAGAUCUGAAGUGCGCCGGCAACGAGGACAUCAUCA  
CCUGCGGGGCCGAGGACAACGCCGACACCCUCGCGCUGGUGUUCGAGGCCCCGA  
ACCAGGAGAAGGUCAGCGACUACGAGAUGAAGCUGAUGGACCUGGACGUGGAG  
CAGCUGGGCAUCCCCGAGCAGGAGUACAGCUGCGUGGUGAAGAUGCCGUCGGG  
CGAGUUCGCCCCGGAUCUGCCGGGACCUGAGCCACAUCGGGGACGCCGUGGUGA  
UCAGCUGCGCCAAGGACGGCGUCAAGUUCAGCGCCAGCGGCGAGCUCGGCAAC  
GGCAACAUCAAGCUGAGCCAGACCUCGAACGUGGACAAGGAGGAGGAGGCGGU  
GACCAUCGAGAUGAACGAGCCGGUGCAGCUGACGUUCGCCCUGCGCUACCUGA  
ACUUCUUCACCAAGGCCACCCCGCUGAGCAGCACCGUGACCCUCAGCAUGAGCG  
CCGACGUGCCGCUGGUCGUGGAGUACAAGAUCGCCGACAUGGGCCACCUGAAG  
UACUACCUGGCCCCGAAGAUCGAGGACGAGGAGGGGAGC

Figur 36

**DAM X82539 (MAGE-Xp) opti**

AUGCCGCGGGGCCAGAAGAGCAAGCUGCGCGCCCCGGGAGAAGCGGCGGAAGGC  
GCGGGAGGAGACCCAGGGGCUCAAGGUGCGGGACGCCACGGCCGCGGAGAAGG  
AGGAGUGCCCCUCGAGCAGCCCGUCCUGGGCGACACCCCGACCAGCAGCCCGG  
CCGCCGGCAUCCCGCAGAAGCCGCAGGGCGCGCCCCCGACCACCACCGCCGCCG  
CCGCCGUGAGCUGCACGGAGUCGGACGAGGGCGCCAAGUGCCAGGGCGAGGAG  
AACGCGAGCUUCAGCCAGGCCACCACCAGCACCGAGAGCAGCGUGAAGGACCC  
GGUGGCCUUGGGAGGCCGGGAUGCUGAUGCACUUCAUCCUGCGCAAGUACAAGA  
UGCGGGAGCCGAUCAUGAAGGCCGACAUGCUGAAGGUGGUGGACGAGAAGUAC  
AAGGACCACUUCACCGAGAUCUGAACGGCGCCUCGCGGCGGCCUCGAGCUGGU  
CUUCGGCCUGGACCUGAAGGAGGACAACCCGAGCAGCCACACCUACACGCUGG  
UGAGCAAGCUGAACCUCACCAACGACGGCAACCUGAGCAACGACUGGGACUUC  
CCGCGGAACGGCCUGCUGAUGCCCCUGCUGGGCGUGAUCUUCUCAAGGGGAA  
CAGCGCGACCGAGGAGGAGAUCUGGAAGUUCAUGAACGUGCUGGGCGCCUACG  
ACGGCGAGGAGCACCUGAUCUACGGCGAGCCGCGGAAGUUCAUCACCCAGGAC  
CUGGUGCAGGAGAAGUACCUGAAGUACGAGCAGGUGCCGAACUCGGACCCGCC  
GCGCUACCAGUUCUGUGGGGGCCCGCGGGCCUACGCCGAGACCACCAAGAUGA  
AGGUCCUCGAGUUCUGGCCAAGAUGAACGGCGCCACGCCCCGGGACUUCGCG  
AGCCACUACGAGGAGGCGCUGCGGGACGAGGAGGAGCGGGGCCAGGUGCGGAG  
CAGCGUGCGCGCCCGGCGGGCGGACCACCGCCACCACCUUCCGGGGCCCGGAGCCG  
CGCCCCGUUCAGCCGGUCGAGCCACCCGAUG

Figur 37

**HCV polyprotein L20498 opti**

AUGAGCACCAACCCGAAGCCCCAGCGGAAGACGAAGCGCAACACCAACCGGCG  
GCCGCAGGACGUGAAGUUCGCCGGGCGGGGGCCAGAUCGUCGGCGGGCGUGUACC  
UGCUCGCCGCGGCGGGGCCCGCGGCUGGGCGUGCGCGCCACCCGGAAGACCUCGG  
AGCGGAGCCAGCCGCGGGGGCGGCGGCAGCCCAUCCCGAAGGCGCGCCAGCCG  
GAGGGCCGGGCCUGGGGCCAGCCGGGCUACCCGUGGCCGCUGUACGGCAACGA  
GGGCCUGGGCUUGGGCCGGGUGGCUGCUGAGCCCCGGGGCAGCCGGCCGAGCU  
GGGGCCCCGACCGACCCGCGGCGGCGCAGCCGGAACCUCGGCAAGGUGAUCGAC  
ACCCUGACGUGCGGCUUCGCCGACCUGAUGGGCUACAUCCCGCGUGGUGGGGGC  
CCCGCUGGGCGGGCGCGGCCCGGGGCCUGGGCCACGGCGUGCGGGUCCUCGAGGA  
CGGCGUGAACUACGCCACCGGCAACCUGCCCGGGUGCUCGUUCAGCAUCUUC  
UGCUGGCCUGCUGAGCUGCCUACCAUCCCGGCGAGCGCCUACGAGGUGCGG  
AACGUGAGCGGCGUGUACCACGUGACCAACGACUGCAGCAACUCGAGCAUCGU  
CUACGAGGCCGCGGACAUGAUAUGCACACCCCGGGCUGCGUGCCGUGCGUGC  
GGGAGAACAACUUCAGCCGCUUGCUGGGUGGGCCUGACCCCGACGCUGGCCGCG  
CGGAACAGCAGCAUCCCGACCACCACCAUCCGGCGGCACAUCGACCUGCUGGUG  
GGCGCCGCCGCCUUCUGCAGCGCCAUGUACGUGGGCGACCUGUGCGGCUCGGU  
CUUCCUCGUGAGCCAGCUGUACCUUCAGCCCCGGCGGUACGAGACCGUGC  
AGGACUGCAACUGCAGCAUCUACCCGGGGCACGUGAGCGGCCACCGCAUGGCC  
UGGGACAUGAUGAUGAACUGGAGCCCGACGACC GCGCUGGUGGUGUCGCAGCU  
GCUGCGGAUCCGGCAGGCCGUCCUGGACAUGGUGGCCGGCGCCACUGGGGGCG  
UGCUCGCCGGCCUGGCCUACUACAGCAUGGUGGGCAACUGGGGCGAAGGUGCUG  
AUCGUGAUGCUGCUGUUCGCCGGGGUCGACGGCGCCCAGCGGCUGGACACCCG  
GGUGACCGGCGCCCCAGGCCGGCCGGACCACCCAGGGCUUCCGCAGCCUCUUAU  
GCCGGGGCAGGAGCAGAAGAUAUCCAGCUGAUCCACACGAACGGGAGCUGGCACA  
UCAACCGGACCGCCCUGAACUGCAACGACAGCCUGCAGACCGGCUUCCUGGCG  
GCCCUGUUCUACACCCACAGCUUCAACUCGAGCGGCGGCCCGGAGCGGAUGGC  
CCAGUGCCCGGCCGAUCGACCGGUUCGCCAGGGCUGGGGGCCCCAUACCCACGA  
CGCCAGCGGGAACCUCGACCAGCGGCCGUACUGCAGCAGCUACGCCCCGAAGCC  
GUGCGGCAUCGUGCCGGCGAGCCAGGUGUGCGGCCCGGUGUACUGCUUACCC  
CCUCGCCGGUGGUGCUGGGGCACGACCGACCGCUUCGGCGUGCCGACCUACAGC  
UGGGGCGCCAACGAGACCGACGUGCUGCUGCUGAACAACACCCUGCCGCCGCA  
GGGGAACUGGUUCGGCUGCACCUGGAUGAACGGCACGGGCAGCACCAAGACCU  
GCGGCCGGCCGCCUGCAAGAUCGGCGGGGUGGGCAACAACACCCUGAUCUGC  
CCGACCGACUGCUUCCGGAAGCACCCGGAGGCCACCUACACGAAGUGCGGCAG  
CGGCCCGUGGCUCCGGCCGCGGUGCAUGGUGGACUACCCGUACCGGCUGUGGC  
ACUACCCUGCACCUGUACAACUUCAGCGUGUUAAGGUGCGCAUGUACGUGGGC  
GGCGUGGAGCAGCGGCUGAACGCCGCCUGCAACUGGACCCGGGGCGAGCGGUG  
CGACCUGGAGGACCGGGACCGGAGCGAGCUGUCGCCGCGUCUCCUGAGCACCA  
CCGAGUGGCAGAUCCUGCCGUGCAGCUUACACCGCUGCCGGGCCUGAGCACCG  
GGCUGAUCCACCUCCACCGCAACAUCGUGGACGUCCAGUACCUGUACGGCGUG  
GGCAGCGUGGUGGUGAGCUUCGCGAUCAAGUGGGAGUACAUCGUGCUGCUGU  
CCUGCUGCUCGCCGACGCCCGGGUCUGCGCCUGCCUGUGGAUGAUGCUGCUGG  
UGGCCAGGGCCGAGGCCGGCCUGGAGAACCUGGUGGUGCUCAACGCCGCCUAC  
GUGGCCGGCGCCACGGCAUCCUGUCGUUCCUGGUGUUCUUCUGCGCGGCCUG  
GUACAUAAGGGGAAGCUGGUC

Figur 38

**P53 M14695 opti**

AUGGAGGAGCCGCAGAGCGACCCCU CGGUGGAGCCGCCGCUGAGCCAGGAGAC  
CUUCAGCGACCUCUGGAAGCUGCUGCCGGAGAACAACGUCCUGAGCCCGCUGC  
CGAGCCAGGCCAUGGACGACCUGAUGCUCAGCCCCGACGACAUCGAGCAGUGG  
UUCACGGAGGACCCGGGCCCGGACGAGGCGCCGCGGAUGCCGGAGGCCGCCCG  
GCCCCUGGGCCCCGGCCCCGGCCACCCCGACCCCGGCGGCCCGGCCCGCCCCG  
UCGUGGCCGCUGAGCAGCAGCGUGCCGAGCCAGAAGACCUACCAGGGGAGCUA  
CGGCUUCCGCCUGGGCUUCCUGCACUCGGGCACCGCCAAGAGCGUGACCUGCAC  
GUACAGCCCGGCCCUGAACAAGAUGUUCUGCCAGCUGGGCGAAGACCUGCCCGG  
UGCAGCUCUGGGUGGACAGCACCCCGCCGCCCGGCACCCGGGUCCGGGCCAUGG  
CCAUCUACAAGCAGAGCCAGCACAUAGACCGAGGUGGUGCGGCGGUGCCCGCAC  
CACGAGCGGUGCAGCGACUCGGACGGCCUGGCCCCGCCGCAGCACCUGAUCCGC  
GUGGAGGGGAACCU GCGGGUGGAGUACCUGGACGACCGGAACACCUUCCGGCA  
CAGCGUGGUCGUGCCCUACGAGCCGCCGGAGGUGGGCAGCGACUGCACGACCA  
UCCACUACAACUACAUGUGCAACAGCAGCUGCAUUGGGCGGCAUGAACCGGCGG  
CCGAUCCUGACCAUCAUCACCCUCGAGGACAGCUCGGGCAACCU GCGGGCCGC  
AACAGCUUCGAGGUGCGGGUGUGCGCCUGCCCGGGGCGGGACCGGCGGACCGA  
GGAGGAGAACCU GCGGAAGAAGGGCGAGCCGCACCACGAGCUGCCCCCGGGCA  
GCACCAAGCGCGCCCUGCCGAACAACACGAGCAGCAGCCCGCAGCCGAAGAAG  
AAGCCGCUCGACGGCGAGUACUUCACCCUGCAGAUCCGGGGGCCGGGAGCGGUU  
CGAGAUGUUCGGGAGCUGAACGAGGCGCUGGAGCUGAAGGACGCCCAGGCCG  
GCAAGGAGCCCGGGGGCUCGCGGGCCCACAGCAGCCACCUGAAGAGCAAGAAG  
GGCCAGAGCACCGCCGCCACAAGAAGCUC AUGUUAAGACCGAGGGCCCGGA  
CUCG  
GAC



Figur 39

**Präme U65011**

AUGGAGCGGCGCCGGCUGUGGGGCGAGCAUCCAGUCGCGGUACAUCAGCAUGAG  
CGUGUGGACCAGCCCGCGGCGGCUCGUCGAGCUGGCCGGGCGAGAGCCUGCUGA  
AGGACGAGGCGCUGGCCAUUCGCCGCCUUGGAGCUCUCCCCGGGAGCUGUUC  
CCGCCGCUGUUCAUGGCCGCCUUCGACGGCCGCCACAGCCAGACGCUGAAGGCG  
AUGGUGCAGGCCUGGCCGUUACCUGCCUGCCGCUCGGCGUGCUGAUGAAGGG  
CCAGCACCUGCACCUGGAGACCUUCAAGGCCGUGCUGGACGGCCUGGACGUGC  
UCCUGGCCCAGGAGGUGCGGCCCGCGCGGUGGAAGCUGCAGGUCCUGGACCUG  
CGGAAGAACUCGCACCAGGACUUCUGGACCGUGUGGAGCGGCAACCGGGCCAG  
CCUGUACAGCUUCCCCGAGCCGGAGGCCGCGCAGCCGAUGACCAAGAAGCGCA  
AGGUGGACGGGCUCAGCACCGAGGCCGAGCAGCCGUUCAUCCCGGUGGAGGUG  
CUGGUGGACCUGUUCUGAAGGAGGGCGCCUGCGACGAGCUGUUCAGCUACCU  
GAUCGAGAAGGUCAAGCGGAAGAAGAACGUGCUCGCGCUGUGCUGCAAGAAGC  
UGAAGAUCUUCGCCAUGCCGAUGCAGGACAUCAAGAUGAUCCUGAAGAUGGUG  
CAGCUGGACUCGAUCGAGGACCUGGAGGUGACGUGCACCUGGAAGCUCCCCAC  
CCUGGCCAAGUUCAGCCCGUACCUGGGCCAGAUGAUCAACCUGCGGGCGGCUGC  
UGCUCAGCCACAUCCACGCCAGCAGCUACAUCAGCCCGGAGAAGGAGGAGCAG  
UACAUCGCGCAGUUCACCUCGCAGUUCUGAGCCUGCAGUGCCUGCAGGCCCU  
GUACGUGGACAGCCUGUUCUUCUCCUGGGGGCCGCCUGGACCAGCUGCUGCGGC  
ACGUGAUGAACCCGCUGGAGACCCUGAGCAUACCAACUGCCGGCUCAGCGAG  
GGCGACGUCAUGCACCUGAGCCAGUCGCCGAGCGUGAGCCAGCUGAGCGUGCU  
GAGCCUGAGCGGCGUGAUGCUGACGGACGUGUCGCCGGAGCCCCUCCAGGCC  
UGCUGGAGCGGGCCAGCGCCACCCUGCAGGACCUGGUGUUCGACGAGUGCGGG  
AUCACCGACGACCAGCUGCUCGCCUUGCUGCCGAGCCUGAGCCACUGCAGCCAG  
CUGACCACCCUGAGCUUCUACGGCAACUCGAUCAGCAUCAGCGCGCUCCAGAG  
CCUGCUGCAGCACCUGAUCGGCCUGAGCAACCUGACCCACGUCCUCUACCCGGU  
GCCGCUGGAGAGCUACGAGGACAUCCACGGCACGCUGCACCUGGAGCGGCUGG  
CCUACCUGCACGCCCGGCUCGCGAGCUGCUGUGCGAGCUGGGGCCGGCCGUCGA  
UGGUGUGGCUGAGCGCCAACCCGUGCCCCACUGCGGCGACCGGACCUUCUAC  
GACCCGGAGCCGAUCCUGUGCCCGUGCUUCAUGCCGAAC

Figur 40

**Rage-3 U46193 opti**

AUGGAGCUGCCGAAGCUCAAGCUGAGCGGCGUGGUCCGGCUGUCGAGCUACAG  
CAGCCCCACCCUGCAGAGCGUGCUGGGGAGCGGCACGAACGGCCGCGUGCCGG  
UGCUGCGGCCGCUCAAGUGCAUCCCGGCCUCGAAGAAGACCGACCCGCAGAAG  
GACCUGAAGCCGGCGCCCCAGCAGUGCCGGCUGCCGACCAUCGUGCGGAAGGG  
CGGCCGG

Figur 41

**MDM2 X58876 opti**

AUGUGCAACACCAACAUGAGCGUGUCGACGGAGGGGCGCCGCGAGCACCAAGCCA  
GAUCCCGGCCAGCGAGCAGGAGACCCUGGUCCGGCCCAAGCCGCUCCUGCUGA  
AGCUGCUGAAGAGCGUGGGGGGCCAGAACGACACCUACACCAUGAAGGAGAUC  
AUCUUCUACAUCGGCCAGUACAUCAUGACCAAGCGCCUGUACGACGAGAAGCA  
GCAGCACAUCGUGUACUGCAGCAACGACCUCUGGGCGACGUGUUCGGCGUGC  
CGUCGUUCAGCGUGAAGGAGCACCGGAAGAUCUACGCCAUGAUCUACCGGAAC  
CUGGUCGCCCUGAGCCAGCAGGACAGCGGCACGAGCCUGAGCGAGUCGCGGCG  
GCAGCCGGAGGGCGGGAGCGACCUGAAGGACCCGCUGCAGGCCCCGCCGAGG  
AGAAGCCGAGCAGCAGCGACCUCUACAGCCGGCUGUCGACCAGCAGCCGCCGG  
CGGAGCAUCAGCGAGACCGAGGAGAACACCGACGAGCUGCCGGGCGAGCGGCA  
CCGGAAGCGGCGCCGGAGCCUGUCGUUCGACCCGAGCCUGGGGCCUGUGCGAGC  
UCCGGGAGAUUGUGCAGCGGCGGCACCAGCAGCAGCUCGAGCAGCAGCAGCGAG  
AGCACCGAGACGCCGUCGCACCAGGACCUGGACGACGGCGUGAGCGAGCACAG  
CGGGGACUGCCUGGACCAGGACAGCGUGAGCGACCAGUUCAGCGUGGAGUUCG  
AGGUGGAGUCGCUUGGACAGCGAGGACUACAGCCUGAGCGACGAGGGCCACGAG  
CUGAGCGACGAGGACGACGAGGUCUACCGGGUGACCGUGUACCAGACCGGCGA  
GAGCGACACCGACUCGUUCGAGGGCGACCCGGAGAUACGCCUCGCGGACUACU  
GGAAGUGCACCAGCUGCAACGAGAUGAACCCGCCGCUGCCAGCCACUGCAAG  
CGGUGCUGGACCCUGCGGGAGAACUGGCUGCCGGACGACAAGGGCAAGGACAA  
GGUGGAGAUACAGCGAGAAGGCCAAGCUGGAGAACAGCGCCCAGGCCAGGAGG  
GCCUGGACGUGCCGGACGGGAAGAAGCUCACGGAGAACGACGCCAAGGAGCCG  
UGCGCCGAGGAGGACUCGGAGGAGAAGGCGGAGCAGACCCCGCUGAGCCAGGA  
GAGCGACGACUACAGCCAGCCCAGCACCAGCUCGAGCAUCGUGUACAGCAGCC  
AGGAGAGCGUCAAGGAGCUGAAGGAGGAGACCCAGCACAAGGACGAGAGCGUG  
GAGUCGAGCUUCAGCCUGAACGCCAUCGAGCCGUGCGUGAUCUGCCAGGGCCG  
CCCGAAGAACGGCUGCAUCGUGCACGGCAAGACCGGCCACCUGAUGAGCUGCU  
UCACCUGCGCCAAGAAGCUGAAGAAGCGGAACAAGCCGUGCCCGGUGUGCCGG  
CAGCCCAUCCAGAUGAUCGUGCUCAGCUACUUAAC

Figur 42

**Sperm protein AF015527 (polio large T) opti**

AUGGACAAGGUGCUGAACC GGGAGGAGAGCAUGGAGCUCAUGGACCUGCUGGG  
CCUGGACCGCUCGGCCUGGG GGAACAUCCCGGUCAUGCGGAAGGCGUACCUGA  
AGAAGUGCAAGGAGCUGCAC CCCCAGACAAGGGCGGCGACGAGGACAAGAUGAAG  
CGGAUGAACUUCCUCUACA AAGAAGAUUGGAGCAGGGCGUGAAGGUGGCCACCA  
GCCGGACUUCGGCACCUUGG AACAGCAGCGAGGUGCCGACGUACGGCACCGACG  
AGUGGGAGAGCUGGUGGAAC ACCUUCAACGAGAAGUGGGACGAGGACCUGUUC  
UGCCACGAGGAGAUGUUCGCC AGCGACGACGAGAACACCGGGAGCCAGCACUC  
GACCCCGCCGAAGAAGAAGA AGGUGGAGGACCCGAAGGACUUC CCGUGG  
ACCUGCACGCCUUCUGAGCC AGGCCGUCUUCAGCAACCGGACCGUGGCCAGCC  
UGGCGGUGUACACGACCAAG GAGAAGGCCCAGAUCCUGUACAAGAAGCUCAUG  
GAGAAGUACAGCGUGACCUU CAUCAGCCGGCACGGCUUCGGCGGCCACAACAU  
CCUGUUCUUCUGACCCCGC ACCGGCACCGCGUGUCGGCCAUCAACAACUACUG  
CCAGAAGCUGUGCACCUUCAG CUUCCUGAUCUGCAAGGGCGUGAACAAGGAGU  
ACCUGUUCUACAGCGCCCU CUGCCGGCAGCCGUACGCCGUCGUGGAGGAGAGC  
AUCCAGGGCGGGCUGAAGG AGCACGACUUAACCCGGAGGAGCCGGAGGAGAC  
CAAGCAGGUGAGCUGGAAGC UGGUGACGCAGUACGCCUGGAGACCAAGUGCG  
AGGACGUGUUCUGCUGAUG GGGCAUGUACCUCGACUUC CAGGAGAACCCGCAG  
CAGUGCAAGAAGUGCGAGA AAGAAGGACCAGCCCAACCACUUAACCACCACGA  
GAAGCACUACUACAACGCGC AGAUCUUCGCCGACAGCAAGAACCAGAAGUCGA  
UCUGCCAGCAGGCCGUGGAC ACCGUCGCCGCCAAGCAGCGGGUGGACAGCAUC  
CACAUACCCGGGAGGAGAUG CUGGUGGAGCGGUUAACUUC CUGCUGGACAA  
GAUGGACCUGAUCUUCGGC GCGCCACGGCAACGCGGUGCUGGAGCAGUACAUGG  
CCGGCGUGGCCUGGAUCCAC UGCCUCCUGCCGCAGAUUGGACACCGUGAUCUAC  
GACUUC CUGAAGUGCAUCGUCCUGAACAUCCCGAAGAAGCGGUACUGGCUGUU  
CAAGGGCCCGAUCGACAGC GGGGAAGACCACGCUGGCCGCGCCGCCUCCUGGACCU  
GUGCGGCGGCAAGAGCCUGA ACGUGAACAUGCCGCUGGAGCGCCUGAACUUCG  
AGCUCGGCGUGGGCAUCG ACCAGUUAUGGUGGUGUUCGAGGACGUGAAGGGC  
ACCGGGGCGGAGAGCCGGG ACCUGCCGAGCGGCCACGGCAUCUCGAACCUGGA  
CUGCCUGCGGGACUACCUGG ACGGCAGCGUCAAGGUGAACCUGGAGCGGAAGC  
ACCAGAACAAGCGGACCCAG GUGUUC CCGCCCGGCAUCGUGACCAUGAACGAG  
UACAGCGUGCCGCGGACCCU CCAGGCCCGCUUCGUGCGGCAGAUCGACUUC CG  
GCCGAAGGCCUACCUGCGGA AGAGCCUGAGCUGCAGCGAGUACCUGCUGGAGA  
AGCGGAUCCUGCAGUCGGG CAUGACCCUCCUGCUGCUGCUGAUCUGGUUCCGG  
CCGGUCGCCGACUUCGCCG CCGCGAUCCACGAGCGCAUCGUGCAGUGGAAGGA  
GCGGCUGGACCUCGAGAUCA GCAUGUACACGUUCAGCACCAUGAAGGCCAACG  
UGGGGAUGGGCCGGCCGAU CCUGGACUUC CCGGGAGGAGGACAGCGAGGCC  
GAGGACAGCGGCCACGGCAG CUUCGACCGAGAGCCAGAGCCAGUGCAGCAGCCA  
GGUGAGCGAGGCCUCGGGC GCGGACACCCAGGAGAACUGCACCUUCCACAUCU  
GCAAGGGCUUCCAGUGCUU CAAGAAGCCGAAGACCCCGCCGCCGAAG

Figur 43

**Adenovirus E3 opti**

AUGAUCCUGUUCCAGAGCAACACCACGACCUCGUACGCCUACACCAACAUCCA  
GCCGAAGUACGCGAUGCAGCUCGAGAUACCAUCCUGAUCGUGAUCGGCAUCC  
UGAUCCUGAGCGUCAUCCUGUACUUCAUCUUCUGCCGGCAGAUCCCCAACGUG  
CACCGCAACAGCAAGCGGCGGCCGAUCUACAGCCC GAUGAUCAGCCGGCCGCAC  
AUGGCCCUGAACGAGAUC

Figur 44

**Alpha actinin 4 opti**

AUGGGCGACUACAUGGCCAGGAGGACGACUGGGACCGGGACCUGCUCCUGGA  
CCCGGCGUGGGAGAAGCAGCAGCGCAAGACCUUCACGGCCUGGUGCAACAGCC  
ACCUGCGGAAGGCCGGGACCCAGAUCGAGAACAUCGACGAGGACUUCCGGGAC  
GGCCUGAAGCUGAUGCUGCUCCUGGAGGUGAUCUCGGGCGAGCGGCUGCCCAA  
GCCGGAGCGGGGCAAGAUGC GG GUCCACAAGAUCAACAACGUGAACAAGGCC  
UGGACUUCAUCGCCAGCAAGGGCGUGAAGCUGGUGAGCAUCGGCGCCGAGGAG  
AUCGUGGACGGGAACGCGAAGAUGACCCUGGGCAUGAUCUGGACCAUCAUCCU  
CCGCUUCGCCAUCCAGGACAUCAGCGUGGAGGAGACCAGCGCCAAGGAGGGCC  
UGCUGCUGUGGUGCCAGCGGAAGACCGCCCCGUACAAGAACGUCAACGUGCAG  
AAUUCACAUCAUCAGCUGGAAGGACGGCCUGGCCUUAACGCCUGAUCCACCG  
GCACCGGCCGGAGCUCAUCGAGUACGACAAGCUGCGGAAGGACGACCCGGUGA  
CGAACCUGAACAACGCGUUCGAGGUGGCCGAGAAGUACCUGGACAUCCCGAAG  
AUGCUGGACGCCGAGGACAUCGUGAACACCGCCCGGCCGACGAGAAGGCCAU  
CAUGACCUACGUGUCGAGCUUCUACCACGCCUUCAGCGGCGCGCAGAAGGCCG  
AGACCGCCGCCAACCGCAUCUGCAAGGUCCUGGCCGUGAACCAGGAGAACGAG  
CACCUCAUGGAGGACUACGAGAAGCUGGCCAGCGACCUGCUGGAGUGGAUCCG  
GCGGACCAUCCCGUGGCCUGGAGGACCGGGUGCCGCGAGAAGACCAUCCAGGAGA  
UGCAGCAGAAGCUGGAGGACUUC CGGGACUACCGGCGCGUGCACAAGCCGCCG  
AAGGUGCAGGAGAAGUGCCAGCUCGAGAUAACUUAACACGCUGCAGACCAA  
GCUGCGGCUGAGCAACCGGCCGGCGUUAUGCCCAGCGAGGGCAAGAUGGUGU  
CGGACAUAACAACGGGUGGCAGCACCUGGAGCAGGCCGAGAAGGGCUACGAG  
GAGUGGCUGCUCAACGAGAUC CGGCGGCUGGAGCGGCUGGACCACCUGGCCGA  
GAAGUUCGCGCAGAAGGCCAGCAUCCACGAGGCCUGGACCGACGGCAAGGAGG  
CCAUGCUGAAGCACCGGGACUACGAGACCGCGACCCUGAGCGACAUAAGGCC  
CUCAUCCGGAAGCACGAGGCCUUCGAGAGCGACCUGGCCGCCACCAGGACCG  
GGUCGAGCAGAUCGCCGCGAUCGCCCAGGAGCUGAACGAGCUGGACUACUACG  
ACAGCCACAACGUGAACACCGGUGCCAGAAGAUCUGCGACCAGUGGGACGCC  
CUGGGCAGCCUGACGCACUCGCGGCGCGAGGCCUCGAGAAGACCGAGAAGCA  
GCUGGAGGCCAUCCGACCAGCUGCACCUGGAGUACGCCAAGCGGGCGGCCCGU  
UCAACAACUGGAUGGAGAGCGCCAUGGAGGACCUGCAGGACAUGUUAUCUGUG  
CACACCAUCGAGGAGAUCGAGGGCCUGAUCAGCGCCACGACCAGUUAAGAG  
CACCCUCCCGGACGCCGACCGGGAGCGGGAGGCCAUCCUGGCGAUCCACAAGG  
AGGCCCAGCGGAUCGCCGAGAGCAACCACAUAAGCUGAGCGGCUCGAACCCG  
UACACCACCGUGACGCCGCGAUAUAACAGCAAGUGGGAGAAGGUGCAGCA  
GCUGGUGCCGAAGCGGGACCACGCCUUCUGGAGGAGCAGAGCAAGCAGCAGA  
GCAACGAGCACCUCGCGCGCAGUUCGCCAGCCAGGCCAACGUCUGGGGGCCCU  
GGAUCCAGACCAAGAUGGAGGAGAUCGGCCGGAUCAGCAUCGAGAUGAACGGC  
ACCCUGGAGGACCAGCUGUCGACCUGAAGCAGUACGAGCGGAGCAUCUGGA  
CUACAAGCCGAACCUGGACCUGCUCGAGCAGCAGCACCAGCUGAUCCAGGAGG  
CGCUGAUUCUGACAACAAGCACACCAACUACACCAUGGAGCACAUCGGGUG  
GGCUGGGAGCAGCUGCUGACCACGAUCGCCCGGACCAUAACGAGGUGGAGAA  
CCAGAUCCUGACCCGCGACGCCAAGGGCAUCAGCCAGGAGCAGAUGCAGGAGU  
UCCGGGCCAGCUUAACCACUUCGACAAGGACCACGGCGGGGCCCUCCGGCCCG  
AGGAGUUAAGGCCUGCCUGAUCAGCCUGGGCUACGACGUGGAGAACGACCGG

## Fortsetzung Figur 44

CAGGGCGAGGCGGAGUUCAACCGGAUCAUGAGCCUGGUCGACCCGAACACUC  
GGGCCUGGUGACCUUCCAGGCCUUCAUCGACUUCAUGAGCCGGGAGACCACCG  
ACACGGACACCGCCGACCAGGUGAUCGCCAGCUUCAAGGUGCUGGCCGGCGAC  
AAGAACUUCAUCACCGCCGAGGAGCUCCGGCGCGAGCUGCCGCCGGACCAGGC  
GGAGUACUGCAUCGCCC GGAUGGCCCCCUACCAGGGGCCGGACGCCGUGCCGG  
GCGCCCUGGACUACAAGAGCUUCAGCACCGCCCUGUACGGCGAGAGCGACCUG

Figur 45

**Camel AJ012835 opti**

AUGCUGAUGGCCCAGGAGGCGCUCGCCUUCCUGAUGGCCCAGGGCGCCAUGC  
GGCCGCCCAGGAGCGGCGCGUGCCGCGGGCGGCCGAGGUCCCCGGGGCCCAGG  
GCCAGCAGGGCCCGCGGGGCCGGGAGGAGGCCCGCGGGGCGUGCGGAUGGCC  
GUGCCGCUGCUGCGCCGGAUGGAGGGCGCCCCGGCGGGGCCGGGCGGCCGGAC  
CGCCGCCUGCUUCAGCUGCACGUCGCGGUGCCUGAGCCGGCGGCCUGGAAGC  
GCAGCUGGAGCGCCGGCAGCUGCCCGGGCAUGCCGCACCUCAGCCCGGACCAGG  
GCCGGUUC



Figur 46

**LAGE-1 L opti**

AUGCAGGCCGAGGGCCAGGGGACCGGCGGCAGCACGGGCGACGCGGACGGCCC  
GGGCGGGCCCGGCAUCCCGGACGGCCCGGGCGGCAACGCCGGCGGGCCGGGCG  
AGGCCGGCGCCACCGGCGGCCCGGGGCCCGCGCGGGGCGCGCCGCGCGGGCCU  
CGGGCCCGCGGGGCGGCGCCCCGCGGGGGCCCCACGGGGGCGCCGCCAGCGCCC  
AGGACGGCCGGUGCCCGUGCGGCGCGCGGCCGCCCGGACAGCCGGCUGCUCCAGC  
UGCACAUCACCAUGCCGUUCAGCAGCCCGAUGGAGGCCGAGCUGGUGCGGCGG  
AUCCUGAGCCGGGACGCCGCCCCGCGUCCCCGGCCGGGCGCCGUCCUGAAGGAC  
UUCACCGUGUCGGGCAACCUCUGUUAUGAGCGUGCGCGACCAGGACCGGGA  
GGGGGCCGGCCGGAUGCGGGUGGUGGGCUGGGGCCUGGGCAGCGCGAGCCCGG  
AGGGCCAGAAGGCCCGGGACCUGCGGACCCCGAAGCACAAGGUGAGCGAGCAG  
CGCCCGGGGACCCCCGGCCCCGCCGCCCGGAGGGCGCCCAGGGCGACGGCUGC  
CGGGGCGUCGCCUUAACGUGAUGUUCAGCGCCCCGCACAUC

Figur 47

**CD4 cyclin-dependent protein kinase opti**

AUGGCCACCAGCCGGUACGAGCCGGUGGCGGAGAU CGGCGUCGGGGCCUACGG  
CACGGUGUACAAGGCCCGCGACCCCCACUCGGGCCACUUCGUGGGCCUGAAGA  
GCGUGCGGGUGCCGAACGGCGGGCGGGGGCGGCGGCCUCCCGAUCAGCACC  
GUGCGGGAGGUCGCCCUGCUGCGGCGGCUGGAGGCCUUCGAGCACCCGAACGU  
GGUGCGGCUGAUGGACGUGUGCGCGACCAGCCGCACCGACCGGGAGAUAAGG  
UGACCCUGGUGUUCGAGCACGUCGACCAGGACCUCCGGACCUACCUGGACAAG  
GCCCCGCCGCCCGGCCUGCCGGCCGAGACGAUCAAGGACCUGAUGCGGCAGUUC  
CUGCGGGGGCCUGGACUUCUCCACGCCAACUGCAUCGUGCACCGGGACCUGAA  
GCCGGAGAACAUCCUGGUGACCAGCGGGGGCACCGUGAAGCUGGCCGACUUCG  
GCCUGGCCCGCAUCUACAGCUACCAGAUGGCGCUGACCCCGGUGGUGGUCACC  
CUCUGGUACCGGGCCCCCGGAGGUGCUGCUGCAGUCGACCUACGCCACGCCGGU  
GGACAUGUGGAGCGUGGGCUGCAUCUUCGCCGAGAUGUUCGGCGGAAGCCCC  
UGUUCUGCGGCAACAGCGAGGCCGACCAGCUGGGCAAGAUCUUCGACCUGAUC  
GGGCUCCCGCCGGAGGACGACUGGCCGCGGGACGUGAGCCUGCCGCGGGGCGC  
CUUCCCGCCCCGCGGCCCGCGGCCGGUGCAGAGCGUCGUGCCGGAGAUGGAGG  
AGAGCGGCGCGCAGCUGCUGCUGGAGAUGCUGACCUUCAACCCGCACAAGCGG  
AUCUCGGCCUUCGGGGCCCUCCAGCACAGCUACCUGCACAAGGACGAGGGCAA  
CCCGGAG

Figur 48

**KIAA 0020 D13645 opti**

AUGUGGGAGA UCCUGCGGCGCAAGGACUGCGACAAGGAGAAGCGGGUGAAGCU  
CAUGAGCGACCUGCAGAAGCUGAUCCAGGGCAAGAUCAAGACCAUCGCCUUCG  
CGCACGACUCGACGCGGGUCAUCCAGUGCUACA UCCAGUACGGGAACGAGGAG  
CAGCGGAAGCAGGCCUUCGAGGAGCUGCGGGACGACCUGGUGGAGCUGAGCAA  
GGCCAAGUACAGCCGGAACAUCGUGAAGAAGUCCUCAUGUACGGCAGCAAGC  
CGCAGAUCCGCCGAGAUCAUCCGCAGCUUCAAGGGCCACGUGCGGAAGAUGCUG  
CGGCACGCCGAGGCCAGCGCGAUUCGUGGAGUACGCCUACAACGACAAGGCCAU  
CCUGGAGCAGCGGAACAUGCUGACCGAGGAGCUGUACGGCAACACCUUCCAGC  
UGUACAAGUCGCGCCGACCACCGGACCCUCGACAAGGUGCUGGAGGUCCAGCCC  
GAGAAGCUGGAGCUGAUCAUUGGACGAGAUGAAGCAGA UCCUGACCCCGAUGGC  
CCAGAAGGAGGCCGUGAUCAAGCACAGCCUGGUGCACAAGGUGUCCUCGACU  
UCUUCACCUACGCGCCGCCGAAGCUGCGGAGCGGAGAUGAUCGAGGCCAUCCGC  
GAGGCCGUGGUGUACCUUGGCCACACGCACGACGGCGCCCGGGUCGCCAUGCA  
CUGCCUGUGGCACGGCACCCCGAAGGACCGGAAGGUGAUCGUGAAGACCAUGA  
AGACCUACGUGGAGAAGGUGGCGAACGGGCAGUACAGCCACCUGGUGCUGCUC  
GCCGCCUUCGACUGCAUCGACGACACCAAGCUGGUCAAGCAGA UCAUCAUCAG  
CGAGAUCAUCAGCUCGCUGCCGAGCAUCGUGAACGACAAGUACGGCCGGAAGG  
UGCUGCUGUACCUUGCUCAGCCCCCGGGACCCGGCCACACCGUGCGGGAGA UCA  
UCGAGGUGCUGCAGAAGGGCGACGGCAACGCCACAGCAAGAAGGACACGGAG  
GUGCGCCGGCGGGAGCUGCUGGAGAGCAUCAGCCCGGCCCUGCUGUCGUACCU  
CCAGGAGCACGCGCAGGAGGUCGUGCUGGACAAGAGCGCCUGCGUGCUGGUGA  
GCGACA UCCUGGGCAGCGCCACCGGCGACGUGCAGCCGACCAUGAACGCCAUC  
GCCAGCCUGGCCGCGACCGGGCUGCACC CGGGCGGCAAGGACGGCGAGCUCCAC  
AUCGCCGAGCACCCGGCCGGCCACCUGGUGCUGAAGUGGCUGAUCGAGCAGGA  
CAAGAAGAUGAAGGAGAACGGCCGGGAGGGGUGCUUCGCCAAGACCCUGGUCG  
AGCACGUGGGCAUGAAGAACCUGAAGAGCUGGGCCUCGGUGAACC GGGGCGCC  
AUAUCCUCAGCAGCCUGCUGCAGAGCUGCGACCUGGAGGUGGCGAACAAGGU  
GAAGGCCGCCCUGAAGAGCCUGAUCCCCACCCUCGAGAAGACGAAGAGCACCU  
CGAAGGGCAUCGAGA UCCUGCUGGAGAAGCUGAGCACC

Figur 49

**MAGE-A2 L18920 opti**

AUGCCGCUUGGAGCAGCGGAGCCAGCACUGCAAGCCCGAGGAGGGCCUCGAGGC  
CCGCGGGGAGGCGCUGGGCCUGGUGGGCGCCAGGCCCGGCCACCGAGGAGC  
AGCAGACGGCCUCGAGCAGCAGCACCCUGGUCGAGGUGACCCUGGGCGAGGUG  
CCGGCCGCGGACAGCCCGAGCCCGCCGCACUCGCCCCAGGGCGCCAGCAGCUUC  
AGCACCAUUAACUACACCCUGUGGCGGCAGAGCGACGAGGGCAGCUUGAA  
CCAGGAGGAGGAGGGGGCCGCGGAUGUUCGCGGACCUCGAGAGCGAGUUCAGG  
CCGCCAUCAGCCGGAAGAUGGUGGAGCUGGUGCACUUCUUGCUGCUGAAGUAC  
CGGGCCCCGGGAGCCGGUGACGAAGGCCGAGAUGCUGGAGAGCGUCCUCCGAA  
CUGCCAGGACUUCUUCGCGGUGAUCUUCAGCAAGGCGAGCGAGUACCUAGCAGC  
UGGUGUUCGGCAUCGAGGUGGUGGAGGUGGUCCCGAUCUCGCACCUUGUACAUC  
CUGGUGACCUGCCUGGGCCUCAGCUACGACGGCCUGCUGGGCGACAACCAGGU  
GAUGCCCAAGACCGGCCUCGUGAUCUUCGUGCUGGCCAUCUUCGCCAUCGAGG  
GGGACUGCGCCCCGGAGGAGAAGAUCUGGGAGGAGCUCAGCAUGCUGGAGGUG  
UUCGAGGGCCGGGAGGACAGCGUGUUCGCCCACCCGCGGAAGCUGCUGAUGCA  
GGACCUGGUCCAGGAGAACUACCUGGAGUACCGGCAGGUGCCGGGCAGCGACC  
CGGCCUGCUACGAGUUCUUCUGGGGGCCCGCGGGCGCUGAUCGAGACCAGCUAC  
GUGAAGGUGCUGCACCAACCCUGAAGAUCGGCGGCGAGCCCCACAUCUCGUA  
CCCGCCGCUGCACGAGCGGGCCUGCGCGAGGGGGAGGAG

Figur 50

**MAGE-A4 U10687 opti**

AUGAGCUCGGAGCAGAAGAGCCAGCACUGCAAGCCGGAGGAGGGCGUGGAGGC  
CCAGGAGGAGGCGCUCUGGGGCUUGUCGGCGCCAGGCCCCACACGGAGGAGC  
AGGAGGCCCGCCGUGAGCAGCAGCAGCCCGCUGGUGCCGGGCACCCUGGAGGAG  
GUGCCGGCCGCGGAGUCGGCCGGCCCGCCGCAGAGCCCCAGGGCGCCAGCGCC  
CUGCCGACCACCAUCAGCUUCACCUUGCUGGCGGCAGCCGAACGAGGGGCAGCAG  
CUCGCAGGAGGAGGAGGGGCCGAGCACCAGCCCGGACGCCGAGAGCCUGUUC  
GCGAGGCCCUAGCAACAAGGUGGACGAGCUCGCGCACUUCUUGCUGCGGAAG  
UACCGGGCCAAGGAGCUGGUGACGAAGGCCGAGAUGCUGGAGCGGGUCAUCA  
GAACUACAAGCGGUGCUUCCCGGUGAUCUUCGGCAAGGCCAGCGAGUCGCUGA  
AGAUGAUCUUCGGCAUCGACGUGAAGGAGGUGGACCCCGCCAGCAACACCUAC  
ACCCUCGUGACCUGCCUGGGGCCUGAGCUACGACGGCCUGCUGGGCAACAACCA  
GAUCUUCCCGAAGACCGGGCUGCUCAUCAUCGUGCUGGGCACCAUCGCCAUGG  
AGGGCGACAGCGCGAGCGAGGAGGAGAUCUGGGAGGAGCUGGGCGUCAUGGGC  
GUGUACGACGGCCGGGAGCACACGGUGUACGGGGAGCCGCGCAAGCUGCUGAC  
CCAGGACUGGGUGCAGGAGAACUACCUGGAGUACCGGCAGGUGCCGGGCAGCA  
ACCCGGCCCGGUACGAGUUCUUGGGGCCCGCGGGCCCUGGCCGAGACCUCGU  
ACGUGAAGGUCCUGGAGCACGUGGUGCGGGUGAACGCCCGGGUGCGCAUCGCC  
UACCCAGCCUGCGGGAGGCGGCCCUUGCUGGAGGAGGAGGAGGGCGUG

Figur 51

**Malic enzyme L34035 opti**

AUGAGCUCGGAGCAGAAGAGCCAGCACUGCAAGCCGGAGGAGGGCGUGGAGGC  
CCAGGAGGAGGCGCUGGGGCGUCGUCGGCGCCAGGCCCCACACGGAGGAGC  
AGGAGGCCGCGCGUGAGCAGCAGAGCCCGCUGGUGCCGGGCACCCUGGAGGAG  
GUGCCGGCCGCGGAGUCGGCCGGCCCGCCGCAGAGCCCCAGGGCGCCAGCGCC  
CUGCCGACCACCAUCAGCUUACCUUGCUGGCGGCAGCCGAACGAGGGCAGCAG  
CUCGCAGGAGGAGGAGGGGGCCGAGCACCAGCCCGGACGCCGAGAGCCUGUUC  
GCGAGGGCCUGAGCAACAAGGUGGACGAGCUCGCGCACUUCUGCUGCGGAAG  
UACCGGGCCAAGGAGCUGGUGACGAAGGCCGAGAUGCUGGAGCGGGUCAUCAA  
GAACUACAAGCGGUGCUUCCCCGGUGAUCUUCGGCAAGGCCAGCGAGUCGCUGA  
AGAUGAUCUUCGGCAUCGACGUGAAGGAGGUGGACCCCGCCAGCAACACCUAC  
ACCCUCGUGACCUGCCUGGGCCUGAGCUACGACGGCCUGCUGGGCAACAACCA  
GAUCUUCCC GAAGACCGGGCUGCUCAUCAUCGUGCUGGGCACCAUCGCCAUGG  
AGGGCGACAGCGCGAGCGAGGAGGAGAUUCUGGGAGGAGCUGGGCGUCAUGGGC  
GUGUACGACGGCCGGGAGCACACGGUGUACGGGGAGCCGCGCAAGCUGCUGAC  
CCAGGACUGGGUGCAGGAGAACUACCUGGAGUACCGGCAGGUGCCGGGCAGCA  
ACCCGGCCCCGGUACGAGUCCUCUGGGGGCCCGCGGGCCUGGCCGAGACCUCGU  
ACGUGAAGGUCCUGGAGCACGUGGUGCGGGUGAACGCCCGGGUGCGCAUCGCC  
UACCCCAGCCUGCGGGAGGCGGCCUGCUGGAGGAGGAGGAGGGCGUG

**MC1R X65634 Melanocyte stimulating hormone receptor opti**

AUGGCCGUGCAGGGCAGCCAGCGGCGCCUGCUCGGGUCGCUGAACAGCACCCC  
GACGGCGAUCCCCCAGCUGGGCCUGGGCCGCAACCAGACCGGGCGCCCGGUGCCU  
GGAGGUCAGCAUCAAGCGACGGCCUGUCCUCAGCCUGGGCCUGGUGAGCCUGG  
UGGAGAACGCCCUGGUGGGUGGCCACCAUCGCGAAGAACCGGAACCUGCACUCG  
CCGAUGUACUGCUUCAUCUGCUGCCUCGCCCUGAGCGACCUGCUGGUGAGCGG  
CACCAACGUCCUGGAGACCGCCGUGAUCCUGCUCUCCUGGAGGCCGGGGCCCUGG  
UGGCCCCGGGCGGGCCGUGCUGCAGCAGCUGGACAACGUGAUCGACGUGAUCACC  
UGCAGCAGCAUGCUGAGCUCGCUCUGCUUCCUGGGCGCCAUCGCCGUCGACCG  
GUACAUCAGCAUCUUCUACGCCCUGCGGUACCACAGCAUCGUGACGCUGCCGC  
GCGCCCCGCGGGCGGUGGGCCGCAUCUGGGUGGCCAGCGUGGUGUUCAGCACC  
CUGUUCAUCGCCUACUACGACCACGUCGCCGUGCUCUCUGCCUGGUGGUGUU  
CUUCCUGGGCGAUGCUGGUGCUGAUGGCCGUGCUGUACGUCCACAUGCUCGCCC  
GGGCCUGCCAGCACGCCCAGGGCAUCGCCCGGCUGCACAAGCGGCAGCGGCCGG  
UGCACCAGGGCUUCGGCCUGAAGGGCGCGGUGACCCUGACCAUCCUGCUGGGG  
AUCUUCUUCUUCUGCUGGGGGCCCGUUCUUCUCCUGCACCUGACCCUGAUCGUGCU  
GUGCCCCGAGCACCCGACCUGCGGCUGCAUCUUAAGAACUUAACCGUUCUCC  
UCGCCCUGAUAUCUGCAACGCCAUAUCGACCCGCUGAUCUACGCCUUCACACA  
GCCAGGAGCUGCGCCGGACGCUGAAGGAGGUGCUGACCUGCUCGUGG

Figur 53

**MYO 1G opti**

UUCGAGAAGGGCCGGAUCUACACCUACAUCGGGGAGGUGCUGGUCAGCGUGAA  
CCCGUACCAGGAGCUCCCCUGUACGGCCCGGAGGCCAUCGCGCGCUACCAGGG  
CCGGGAGCUGUACGAGCGGCCGCCGCACCUGUACGCCGUGGCCAACGCCGCCUA  
CAAGGCCAUGAAGCACCGGUCGCGGGACACGUGCAUCGUGAUCAGCGGCGAGA  
GCGGCGCGGGCAAGACCGAGGCCAGCAAGCACAUCAUGCAGUACAUCGCCGCC  
GUGACCAACCCGAGCCAGCGGGCCGAGGUGGAGCGCGUCAAGGACGUGCUGCU  
GAAGAGCACCUGCGUGCUCGAGGCCUUCGGGAACGCGCGGACCAACCGGAACC  
ACAACUCGAGCCGGUUCGGCAAGUACAUGGACAUCAACUUCGACUUAAGGGC  
GACCCGAUCGGCGGCCACAUCACAGCUACCUGCUGGAGAAGAGCCGGGUGCU  
GAAGCAGCACGUGGGCGAGCGGAACUCCACGCCUUCUACCAGCUGCUGCGCG  
GGAGCGAGGACAAGCAGCUCCACGAGCUGCACCUGGAGCGGAACCCCGCCGUG  
UACAACUUCACCCACCAGGGCGCCGGCCUGAACAUAGCGGUCCACAGCGCCUG  
GACUCGGACGAGCAGAGCCACCAGGCCGUGACCGAGGCGAUGC GGUGUAUCGG  
CUUCAGCCCGGAGGAGGUGGAGAGCGUGCACC CGGAUCCUGGCCGCCAUCCUCC  
ACCUGGGCAACAUCGAGUUCGUGGAGACCGAGGAGGGCGGGCUGCAGAAGGAG  
GGCCUGGCCGUCGCCGAGGAGGCCCUUGGUGGACCACGUGGCGGAGCUGACCGC  
CACCCCGCGGGACCUCGUGCUGCGGAGCCUGCUGGCCCGCACCGUGGCCAGCGG  
CGGCCGGGAGCUGAUCGAGAAGGGCCACACGGCCGCCGAGGCGUCGUACGCC  
GGGACGCCUGCGCCAAGGCCGUGUACCAGCGGCUGUUCGAGUGGGUCGUGAAC  
CGGAUCAACAGCGUGAUGGAGCUCCGGGGCCGCGACCCCGGGCGGGACGGGAA  
GGACACCGUGAUCGGCGUGCUGGACAUCUACGGCUUCGAGGUGUCCCGGUA  
ACAGCUUCGAGCAGUUCUGCAUACAACUACUGCAACGAGAAGCUGCAGCAGCUG  
UUCAUCCAGCUGAUCCUGAAGCAGGAGCAGGAGGAGUACGAGCGGGAGGGCAU  
CACCUGGCAGAGCGUGGAGUACUUAACAACGCCACCAUCGUGGACCUCGUGG  
AGCGGCCGCACCGGGGCAUCCUGGCGGUGCUGGACGAGGCCUGCAGCAGCGCC  
GGCACC AUACCGACCGCAUCUUCUGCAGACGCUUGGACACCCACCACCGGCAC  
CACCUGCACUACACCUCGCGGCAGCUCUGCCCCACCGACAAGACCAUGGAGUUC  
GGGCGGGACUUCCGGAUCAAGCACUACGCCGGCGACGUGACCUACAGCGUCGA  
GGGCUUCAUCGACAAGAACCGGGACUUCUGUUC CAGGACUUAAGCGCCUGC  
UGUACAACAGCACGGACCCGACCCUGCGGGCCAUGUGGCCGGACGGCCAGCAG  
GACAUCACCGAGGUGACCAAGCGGCCGCGUACCGCCGGCACCCUCUUAAGAA  
CAGCAUGGUGGCGCUGGUGGAGAACCUGGCCAGCAAGGAGCCGUUCUACGUGC  
GGUGCAUCAAGCCGAACGAGGACAAGGUGGCCGGCAAGCUGGACGAGAACCAC  
UGCCGGCACCAAGGUCGCCUACCUGGGGCGUCUCGAGAACGUGCGGGUGCGCCG  
GGCCGGCUUCGCCAGCCGGCAGCCCUACUCGCGGUUCUGCUGCGGUACUGGC  
ACCUGACGCCGAUACCCCGUGGGCGAUUCGUGCCGGUGAUGGCCGUGCAGGGC  
AGCCAGCGGCGCCUGCUGGGCAGCCUACAACAGCACCCCGACCGCCAUCCCGCAG  
CUGGGCCUGGCCGCCAACAGACCGGCGCCCGGUGCCUGGAGGUCAGCAUCAG  
CGACGGGCUGUUCUGUCGUCUGGCCUGGUGAGCCUGGUGGAGAACGCGCUGG  
UGGUGGCCACCAUCGCCAAGAACCGGAACCGUCACAGCCCCAUGUACUGCUUC  
AUCUGCUGCCUGGCCUCAGCGACCUGCUGGUGAGCGGCACGAACGUCCUGGA  
GACCGCCGUGAUCCUGCUGCUCGAGGCCGGCGCGCUGGUGGCCCGGGCCGCCG  
UGCUGCAGCAGCUGGACAACGUGAUCGACGUGAUCACCGUCAGCUCGAUCGUG  
AGCAGCCUGUGCUUCCUCGGCGCCAUCGCCGUCGACCGGUACAUCAGCAUCUUC  
CUACGCGCUGCGGUACCACAGCAUCGUGACCCUGCCGCGCGCCCCGCGGGCCGU  
GGCCGCCAUUCGGGUGGCCAGCGUGGUGUUCUCGACCCUGUUAUCGCGUACU



## Fortsetzung Figur 53

ACGACCACGUCGCCGUGCUGCUGUGCCUCGUGGUGUUCUUCCUGGCCAUGCUG  
GUGCUGAUGGCCCGUGCUGUACGUCCACAUGCUGGCCCGGGCCUGCCAGCACGC  
GCAGGGCAUCGCCCCGGCUCCACAAGCGGCAGCGGCCGGUGCACCAGGGGUUCG  
GCCUGAAGGGCGCCGUGACCCUGACGAUCCUGCUGGGGCAUCUUCUUCCUGUGC  
UGGGGCCCCGUUCUUCCUCCACCUGACCCUGAUCGUGCUGUGCCCCGGAGCACCCC  
ACCUGCGGCUGCAUCUUAAGAACUUAACCUGUCCUGGCCCUCAUCAUCUG  
CAACGCCAUCAUCGACCCGCUGAUCUACGCCUCCACAGCCAGGAGCUGCGCCG  
GACCCUGAAGGAGGUGCUGACCUGCAGCUGG

**PmeI17 M77348 opti**

AUGGACCUGGUGCUCAAGCGGUGCCUGCUGCACCUGGCCGUGAUCGGGCGCGCU  
GCUGGCCGUGGGGGGCCACCAAGGUGCCGCGCAACCAGGACUGGCUCGGCGUGA  
GCCGGCAGCUGCGGACGAAGGCCUGGAACCGGCAGCUGUACCCCGAGUGGACC  
GAGGCCAGCGGCUGGACUUGCUGGCGGGGCGGCCAGGUGUCGCUGAAGGUGAG  
CAACGACGGCCCGACCCUGAUCGGCGCCAACGCGAGCUUCAGCAUCGCCCUCAA  
CUUCCCGGGGAGCCAGAAGGUCCUGCCGGACGGCCAGGUGAUCUGGGUGAACA  
ACACCAUCAUAACGGCAGCCAGGUGUGGGGCGGCCAGCCGGUGUACCCGCAG  
GAGACCGACGACGCCUGCAUCUUCGCCGACGGCGGGCCGUGCCCGUCGGGCAGC  
UGGAGCCAGAAGCGCAGCUUCGUGUACGUCUGGAAGACCUGGGGGCCAGUACUG  
GCAGGUGCUGGGCGGCCCGGUGAGCGGCCUGAGCAUCGGGACGGGGCCGGGCCA  
UGCUGGGCACCCACACCAUGGAGGUGACCGUGUACCACCGGCGGGGCUUCGCGG  
AGCUACGUGCCGCUUGGCCACAGCAGCAGCGCCUUCACCAUCACCGACCAGGUC  
CCGUUCAGCGUGUCGGUGAGCCAGCUCCGGGCGCUGGACGGCGGCAACAAGCA  
CUUCCUGCGCAACCAGCCCCUGACGUUCGCCUGCAGCUGCACGACCCGAGCGG  
GUACCUCGCCGAGGCCGACCUGAGCUACACCUGGGACUUCGGCGACAGCAGCG  
GCACCCUGAUCUCGCGGGGCCCGGUGGUGACCCACACCUACCUGGAGCCGGGCC  
CGGUGACCGCCCAGGUCGUGCUGCAGGCGGCCAUUCCCGCUGACGAGCUGCGGC  
AGCAGCCCCGUGCCGGGCACCAACGACGGGCACCGGCCGACCGCCGAGGCCCCG  
AACACCACCGCCGGCCAGGUGCCGACGACCGAGGUGGUGGGCACCACCCCGGGC  
CAGGCCCCCACCGCGGAGCCGAGCGGCACCAAGAGCGUCCAGGUGCCGACCACC  
GAGGUGAUCUCGACCGCCCCGGUGCAGAUGCCGACCGCCGAGAGCACCGGCAU  
GACGCCGAGAAGGUGCCCCGUGAGCGAGGUAUGGGGACCACCCUCGCCGAGA  
UGAGCACCCCGGAGGCCACCGGCAUGACCCCGGCCGAGGUGAGCAUCGUGGUG  
CUGAGCGGCACGACCGCGGCCAGGUGACCACCACCGAGUGGGUGGAGACCAC  
GGCCCGGGAGCUGCCGAUCCCGGAGCCGGAGGGCCCCGACGCCUCGAGCAUCA  
UGAGCACCGAGAGCAUACCGGCAGCCUGGGGCCCGCUGCUGGACGGGACCGCC  
ACCCUCCGGCUGGUGAAGCGGCAGGUGCCGCUUGGACUUGCUGCUGUACCGCUA  
CGGCAGCUUCUCGGUGACCCUGGACAUCGUGCAGGGCAUCGAGAGCGCCGAGA  
UCCUGCAGGCGGUGCCGAGCGGCGAGGGCGACGCCUUCGAGCUCACGGUCAGC  
UGCCAGGGCGGGCUGCCGAAGGAGGCCUGCAUGGAGAUAGCAGCCCCGGGCUG  
CCAGCCCCCGGCCAGCGGCUGUGCCAGCCGGUGCUGCCGUCGCCGGCCUGCCA  
GCUGGUGCUGCACCAGAUCCUCAAGGGCGGCAGCGGCACCUACUGCCUGAACG  
UGAGCCUGGGCGACACCAACAGCCUGGCGGUGGUGAGCACCCAGCUGAUCAUG  
CCGGUCCCCGGCAUCCUGCUCACCGGGCAGGAGGGCCGGCCUGGGCCAGGUGCG  
GCUGAUCGUGGGCAUCCUGCUGGUGCUGAUGGCCGUGGUGCUCGCCAGCCUGA  
UCUACCGGCGGCGGCUGAUGAAGCAGGACUUCUCGGUCCCGCAGCUGCCGCAC  
AGCAGCAGCCACUGGCUGCGCCUGCCGCGGAUCUUCGACGUGCCCGAUCGG  
CGAGAACAGCCCGCUCCUGUCGGGCCAGCAGGUG

Figur 55

**Wegner's autoantigen X56132 opti**

AGCGGCGCCGCGCGGGCCGCCGAGAUCGUGGGCGGGCACGAGGCCAGCCGCA  
CUCGCGCCCCUACAUGGCCAGCCUGCAGAU<sup>ˆ</sup>GCGGGGCAACCCGGGCAGCCACUU  
CUGCGGCGGCACCCUCAUCCACCCGAGCUUCGUCCUGACGGCCGCGCACUGCCU  
GCGGGACAUCCCGCAGCGGCUGGUGAACGUGGUGCUGGGGGGCCACAACGUGC  
GGACCCAGGAGCCGACCCAGCAGCACUUCAGCGUGGCCCAGGUCU<sup>ˆ</sup>UCCUGAAC  
AAUACGACGCCGAGAACAAGCUCAACGACAUCCUGCUGAUCCAGCUGAGCUC  
GCCGGCCAACCUGAGCGCCAGCGUGACCAGCGUGCAGCUGCCCCAGCAGGACCA  
GCCGGUGCCGCAACGGCACCCAGUGCCUCGCGAU<sup>ˆ</sup>GGGCUGGGGCCGGGUGGGCG  
CCCACGACCCGCCGGGCCAGGUGCUGCAGGAGCUGAACGUCACCGUGGUGACG  
UUCUUCUGCCGCCCGCACACAUCUGCACCUUCGUGCCCCGGCGGAAGGCCGGC  
AUCUGCUUCGGGGACAGCGGCGGCCCGCUGAUCUGCGACGGCAUCAUCCAGGG  
CAUCGACAGCUUCGUGAUCUGGGGCGUGCGCCACCCGGCUGU<sup>ˆ</sup>UCCCGGACUUCU  
UCACCCGGGUGGGCCUGUACGUCGACUGGAUCCGGUCGACCCUCCGCCGGGUG  
GAGGCGAAGGGGCGGCCG

Figur 56

**SSX2 X86175 opti**

AUGAACGGCGACGACGCCUUCGCGCGGGCGCCCGACCGUGGGGGGCCAGAUCCCC  
GAGAAGAUCCAGAAGGCCUUCGACGACAUCGCCAAGUACUUCAGCAAGGAGGA  
GUGGGAGAAGAUGAAGGCCUCGGAGAAGAUCUUCUACGUCUACAUGAAGCGGA  
AGUACGAGGCCAUGACGAAGCUGGGCUUCAAGGCGACCCUCCCGCCGUUCAUG  
UGCAACAAGCGGGCCGAGGACUUCAGGGCAACGACCUGGACAACGACCCGAA  
CCGGGGCAACCAGGUGGAGCGGCCGCAGAUACCUCGGCCGGCUGCAGGGCA  
UCAGCCCGAAGAUCAUGCCCAAGAAGCCGGCCGAGGAGGGGAACGACAGCGAG  
GAGGUGCCGGAGGCCAGCGGCCCGCAGAACGACGGCAAGGAGCUGUGCCCGCC  
GGGCAAGCCCACCACCAGCGAGAAGAUCCACGAGCGCAGCGGCCCGAAGCGGG  
GCGAGCACGCCUGGACCCACCGGCUGCGGGAGCGGAAGCAGCUGGUGAUCUAC  
GAGGAGAUUCGGACCCGGAGGAGGACGACGAG

Figur 57

**WT1 BC046461 opti**

AUGGGCAGCGACGUGCGGGACCUGAACGCCCUCUCCUGCCGGCGGUCCCCUCGCU  
GGGCGGCGGGGGCGGCUGCGCCCUGCCGGUGAGCGGCGCCGCCAGUGGGCCC  
CGGUGCUGGACUUCGCCCCGCCGGGGGCGAGCGCCUACGGCAGCCUGGGCGGC  
CCGGCCCCGCCGCCCGCCCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCACAGCUUCA  
UCAAGCAGGAGCCCAGCUUGGGGCGGCGCCGAGCCGCACGAGGAGCAGUGCCUC  
UCGGCCUUCACCGUGCACUUCAGCGGGCAGUUCACGGGACCCGCGGGCGCCUG  
CCGCUACGGCCCCGUUCGGCCCCGCCGCCGCCAGCCAGGCCAGCAGCGGCCAGGC  
CCGGAUGUUCCCGAACGCCCCGUACCUGCCGAGCUGCCUGGAGUCGCAGCCGGC  
CAUCCGGAACCAGGGGUACAGCACCGUGACCUUCGACGGCACCCCGAGCUACG  
GCCACACCCCAAGCCACCACGCGGCCCAGUUCCCGAACACAGCUUCAAGCACG  
AGGACCCGAUGGGCCAGCAGGGCAGCCUGGGCGAGCAGCAGUACUCGGUGCCG  
CCGCCGGUCUACGGGUGCCACACGCCCAACGACAGCUGCACCGGCAGCCAGGCC  
CUGCUGCUCCGGACCCCGUACAGCAGCGACAACCUGUACCAGAUGACCAGCCA  
GCUGGAGUGCAUGACCUGGAACCAGAUGAACCUUGGGCGCCACGCUGAAGGGC

Figur 58

**silencing information regulator 2-like protein AF095714 opti**

AUGGACUUCCUGCGGAACCUUCUUCAGCCAGACCCUGUCGCUGGGCAGCCAGAA  
GGAGCGCCUGCUGGACGAGCUGACGCUCGAGGGGGUGGCCCCGGUACAUGCAGA  
GCGAGCGGUGCCGGCGGGUCAUCUGCCUGGUGGGCGCGGGCAUCAGCACCAGC  
GCCGGCAUCCCGGACUUCGAGCCCCUCGACCGGCCUGUACGACAACCUGGAG  
AAGUACCACCUGCCGUACCCGGAGGCCAUCUUCGAGAUCAGCUACUUAAGAA  
GCACCCGGAGCCGUUCUUCGCCCUGGCCAAGGAGCUCUACCCGGGCCAGUUCA  
AGCCCACCAUCUGCCACUACUUAUGCGCCUGCUGAAGGACAAGGGGCUGCUG  
CUGCGGUGCUACACCCAGAACAUUCGACACCCUCGAGCGGAUCGCCGGCCUGGA  
GCAGGAGGACCUGGUGGAGGCGCACGGCACGUUCUACACCAGCCACUGCGUGA  
GCGCCAGCUGCCGGCACGAGUACCCGCUGAGCUGGAUGAAGGAGAAGAUCUUC  
UCGGAGGUGACCCCGAAGUGCGAGGACUGCCAGAGCCUGGUGAAGCCGGACAU  
CGUCUUCUUCGGCGAGAGCCUGCCGGCCCCGGUUCUUCAGCUGCAUGCAGAGCG  
ACUUCCUCAAGGUGGACCUGCUGCUGGUGAUGGGCACCAGCCUGCAGGUGCAG  
CCGUUCGCCUCGCUGAUCAGCAAGGCCCCCGCUCAGCACCCCGCGGCUGCUGAUC  
AACAAGGAGAAGGCCGGCCAGAGCGACCCCUUCCUGGGGAUGAUAUGGGCCU  
GGGCGGCGGCAUGGACUUCGACAGCAAGAAGGCGUACCGCGACGUGGCCUGGC  
UGGGCGAGUGCGACCAGGGGUGCCUCGCCCUGGCCGAGCUGCUGGGCUGGAAG  
AAGGAGCUGGAGGACCUGGUGCGGCGGGAGCACGCCAGCAUCGACGCCCAGUC  
GGGCGCGGGCGUCCCGAACCCGAGCACCAGCGCCAGCCCGAAGAAGAGCCCGCC  
GCCCCGAAGGACGAGGCCCGGACGACCGAGCGGGAGAAGCCGCAG

Figur 59

**SART-1 AB006198 opti**

AUGGGCAGCUCGAAGAAGCACCGGGGCGAGAAGGAGGCCGCGGGGACCAACGGC  
CGCCGCCGGCACCGGGCGGCGCCACCGAGCAGCCGCCCGCCACCGGGAGCACAA  
GAAGCACAAGCACCGGAGCGGCGGGAGCGGCGGCAGCGGCGGGCGAGCGGGCGGA  
AGCGGAGCCGCGAGCGGGGCGGGGAGCGGGGCAGCGGCCGCGGGGGCGCCGAG  
GCGGAGGCCCGGUCGAGCACCCACGGCCGCGAGCGGAGCCAGGCCGAGCCGAG  
CGAGCGGCGGGUGAAGCGGGAGAAGCGGGACGACGGCUACGAGGCCCGCCGCA  
GCAGCAAGACCUCGAGCGGGGACGCGAGCAGCCUGAGCAUCGAGGAGACCAAC  
AAGCUCCGCGCCAAGCUGGGCCUGAAGCCGCUGGAGGUCAACGCCAUCAAGAA  
GGAGGCCGGCACGAAGGAGGAGCCGGUGACCGCCGACGUGAUCAACCCGAUGG  
CCCUGCGGCAGCGGGAGGAGCUGCGGGAGAAGCUCGCGGCCGCCAAGGAGAAG  
CGGCUGCUGAACCAGAAGCUGGGCAAGAUCAAGACCCUGGGCGAGGACGACCC  
GUGGCUGGACGACACCGCCGCCUGGAUCGAGCGGAGCCGCCAGCUCCAGAAGG  
AGAAGGACCUGGCCGAGAAGCGGGCGAAGCUGCUGGAGGAGAUGGACCAGGAG  
UUCGGCGUGUCGACCCUGGUGGAGGAGGAGUUCGGGCAGCGGCGGCAGGACCU  
GUACAGCGCCCGGGACCUCCAGGGCCUGACCGUGGAGCACGCCAUCGACAGCU  
UCCGGGAGGGCGAGACGAUGAUCCUGACCCUGAAGGACAAGGGCGUCCUGCAG  
GAGGAGGAGGACGUGCUGGUGAACGUGAACCUUGGACAAGGAGCGCGCCGA  
GAAGAACGUGGAGCUGCGGAAGAAGAAGCCCGACUACCUGCCGUACGCCGAGG  
ACGAGAGCGUCGACGACCUGGCCCAGCAGAAGCCGCGGAGCAUCCUGAGCAAG  
UACGACGAGGAGCUGGAGGGCGAGCGGCCGCACUCGUUCCGGCUCGAGCAGGG  
CGGGACCGCGGACGGCCUGCGGGAGCGCGAGCUGGAGGAGAUCGGGGCCAAGC  
UGCGGCUGCAGGCCCAGAGCCUGAGCACCGUGGGCCCCGCGGCUCGCCAGCGAG  
UACCUGACCCCGGAGGAGAUGGUGACCUUCAAGAAGACGAAGCGGCGGGUGAA  
GAAGAUCCGCAAGAAGGAGAAGGAGGUGGUGGUGCCGGGCCGACGACCUGCUGC  
CCUGGGCGACCAAGACCCAGGACGGCGACUUCGGCAGCCGGCUGCGGGGGCGG  
GGCCGGCGCCGGGUGAGCGAGGUGGAGGAGGAGAAGGAGCCGGUGCCCGCAGCC  
GCUCCCGUCGGACGACACCCGGGUGGAGAACAUGGACAUCAGCGACGAGGAGG  
AGGGCGGCGCCCCGCCCCGGGCAGCCCGCAGGUGCUGGAGGAGGACGAGGGCG  
GAGCUGGAGCUGCAGAAGCAGCUGGAGAAGGGCCGGCGGCUGCGGCAGCUCCA  
GCAGCUGCAGCAGCUGCGCGACAGCGGGGAGAAGGUCGUGGAGAUCGUGAAGA  
AGCUGGAGAGCCGGCAGCGGGGCUUGGGAGGAGGACGAGGACCCGGAGCGGAAG  
GGCGCAUCGUGUUAACGCCACCAGCGAGUUCUGCCGGACCCUGGGCGAGAU  
CCCGACCUACGGCCUGGCCGGCAACCGGGGAGGAGCAGGAGGAGCUCAUGGACU  
UCGAGCGCGACGAGGAGCGGUCGGCCAACGGGGGCGAGCGAGAGCGACGGCGAG  
GAGAACAUCGGCUGGAGCACGGUGAACCUUGGACGAGGAGAAGCAGCAGCAGGA  
CUUCAGCGCCAGCUCGACCAACCAUCCUGGACGAGGAGCCGAUCGUGAACCGGG  
GCCUGGCGGCCGCCCUGCUGCUCUGCCAGAACAAGGGCCUGCUGGAGACCACC  
GUCCAGAAGGUGGGCCCGGGUGAAGGCCCCCAACAAGAGCCUGCCGAGCGCCGU  
GUACUGCAUCGAGGACAAGAUGGCGAUCGACGACAAGUACAGCCGGCGGGAGG  
AGUACCGCGGGUUCACCCAGGACUUAAGGAGAAGGACGGCUACAAGCCGGAC  
GUGAAGAUCGAGUACGUGGACGAGACGGGGCCGGAAGCUGACCCCGAAGGAGGC  
CUUCCGGCAGCUGAGCCACCGGUUCCACGGCAAGGGCAGCGGCAAGAUGAAGA  
CCGAGCGGCGGAUGAAGAAGCUCGACGAGGAGGCCCUUGCUGAAGAAGAUGUCG  
AGCAGCGACACCCCGCUGGGGACCGUCGCCCUUGCUGCAGGAGAAGCAGAAGGC  
CCAGAAGACCCCGUACAUCGUGCUCAGCGGCAGCGGCAAGAGCAUGAACGCCA  
ACACGAUCACCAAG

Figur 60

**SART-2 AF098066 opti**

AUGCGGACCCACACGCGCGGCGCCCCGAGCGUGUUCUUCAUCUACCUGCUUCUGC  
UUCGUCUCGGCGUACAUCACCGACGAGAACCCCGAGGUGAUGAUCCCGUUCAC  
CAACGCCAACUACGACAGCCACCCGAUGCUGUACUUCAGCCGGGCGGAGGUGG  
CCGAGCUGCAGCUGCGGGCCGCCAGCAGCCACGAGCACAUCGCGGCCCGGCUGA  
CCGAGGCCGUGCACACCAUGCUGAGCUCGCCGUCGAGUACCUGCCGCCGUGG  
GACCCCAAGGACUACAGCGCCCGGUGGAACGAGAUCUUCGGGAACAACCUGGG  
CGCCUUGGCCAUGUUCUGCGUGCUGUACCCGGAGAACAUCGAGGCGCGGGACA  
UGGCCAAGGACUACAUGGAGCGCAUGGCCGCCAGCCGAGCUGGCUGGUGAAG  
GACGCCCCGUGGGACGAGGUCCCGCUCGCCACAGCCUGGUGGGCUUCGCGACC  
GCCUACGACUUCUGUACAACUACCUGAGCAAGACGCAGCAGGAGAAGUUCU  
GGAGGUGAUCGCCAACGCCAGCGGCUACAUGUACGAGACCUCGUACCGGCGGG  
GCUGGGGGCUUCCAGUACCUGCACAACCACCAGCCGACCAACUGCAUGGCCCUCC  
UGACCGGGAGCCUGGUGCUGAUGAACCAGGGCUACCUGCAGGAGGCCUACCUG  
UGGACCAAGCAGGUGCUCACCAUCAUGGAGAAGAGCCUGGUGCUGCUGCGGGA  
GGUCACGGACGGCAGCCUGUACGAGGGCGUGGCGUACGGCAGCUACACCACCC  
GGAGCCUGUUCAGUACAUGUUCUCGUGCAGCGGCACUUAACAUAACACAC  
UUCGGCCACCCUGGCUGAAGCAGCACUUCGCCUUAUGUACCGCACCAUCCUG  
CCGGGGUUCAGCGGACCGUGGCCAUCGCCGACUCGAACUACAACUGGUUCUA  
CGGCCCGGAGAGCCAGCUGGUGUUCUGGACAAGUUCGUGAUGCGGAACGGCA  
GCGGCAACUGGCUGGCCGACCAGAUCCGGCGGAACCGGGUCGUGGAGGGCCCG  
GGCACCCCGAGCAAGGGGCAGCGCUGGUGCACGCUCCACACCGAGUUCUGUG  
GUACGACGGCAGCCUGAAGAGCGUGCCGCCCCCGGACUUCGGCACCCCGACCCU  
GCACUACUUCGAGGACUGGGGGCGUGGUGACCUACGGCUCGGCCCUGCCGGCGG  
AGAUAACCGGAGCUUCCUGAGCUUCAAGAGCGGCAAGCUCGGGGGGCCGGGCC  
AUCUACGACAUCGUGCACCGGAACAAGUACAAGGACUGGAUCAAGGGCUUGGCG  
GAACUUAACGCCGGGCCACGAGCACCCGGACCAGAACAGCUUCACCUUCGCCCC  
GAACGGCGUCCCCUUAUCACGGAGGGCCUGUACGGCCCGAAGUACACCUUCU  
UCAACAACGUGCUGAUGUUCAGCCCGGCCGUGUCGAAGAGCUGCUUCAGCCCG  
UGGGUGGGGCAGGUGACCGAGGACUGCAGCAGCAAGUGGAGCAAGUACAAGCA  
CGACCUGGCGGCCUCGUGCCAGGGCCGGGUGGUCGCCGCCGAGGAGAAGAAGC  
GCGUGGUGUUAUCCGCGGCGAGGGCGUGGGCGCCUACAACCCGCAGCUGAAC  
CUGAAGAACGUGCAGCGGAACCUCAUCCUGCUGCACCCGCAGCUGCUGCU  
CGUGGACCAGAUCCACCUUGGGGGGAGGAGAGCCCCUGGAGACCGCCGCGAGCU  
UCUUCCACAACGUCGACGUGCCGUUCGAGGAGACCGUGGUGGACGGCGUGCAC  
GGCGCCUUAUCCGGCAGCGGGACGGCCUGUACAAGAUGUACUGGAUGGACGA  
CACCGGCUACAGCGAGAAGGCCACGUUCGCCAGCGUGACCUACCCGCGGGGCU  
ACCCGUACAACGGGACCAACUACGUCAACGUGACCAUGCACCUGCGGAGCCCG  
AUCACCCGCGCCGCCUACCUGUUAUCGGCCCGUCGAUCGACGUGCAGAGCUUC  
ACCGUGCACGGCGACAGCCAGCAGCUCGACGUGUUAUCGCGACGAGCAAGCA  
CGCCUACGCCACCUACCUGUGGACCGGCGAGGCCACCGGCCAGAGCGCCUUCGC  
CCAGGUGAUCGCGGACCGGCACAAGAUCUUCGACCGGAACAGCGCCAUA  
AGUCGAGCAUCGUCCCCGAGGUGAAGGACUACGCCGCCAUCGUGGAGCAGAAC  
CUGCAGCACUUAAGCCGGUGUCCAGCUGCUGGAGAAGCAGAUCCUCAGCCG  
GGUGCGGAACACCGCCAGCUUCCGGAAGACCGCCGAGCGCCUGCUGCGGUUCA  
GCGACAAGCGGCAGACGGAGGAGGCGAUCGACCGGAUCUUCGCCAUCAGCCAG



## Fortsetzung Figur 60

CAGCAGCAGCAGCAGUCGAAGAGCAAGAAGAACCGGCGGGCCGGCAAGCGCUA  
CAAGUUCGUGGACGCCGUCCCGGACAUCUUCGCCCAGAUCGAGGUGAACGAGA  
AGAAGAUCCGGCAGAAGGCCCAGAUCCUGGCGCAGAAGGAGCUGCCGAUCGAC  
GAGGACGAGGAGAUGAAGGACCUGCUCGACUUCGCCGACGUGACCUACGAGAA  
GCACAAGAACGGGGGCCUGAUCAAGGGCCGGUUCGGCCAGGCCCCGGAUGGUGA  
CCACCACCCACAGCCGGGGCCCCGAGCCUGAGCGCCAGCUACACCCGGCUGUUC  
UGAUCCUGAACAUCGCCAUCUUCUUCGUGAUGCUCGCGAUGCAGCUGACGUAC  
UCCAGCGCGCCCAGUCGCUGCACGGCCAGCGGUGCCUGUACGCCGUGCUGCU  
GAUCGACAGCUGCAUCCUCCUGUGGCUGUACAGCAGCUGCAGCCAGAGCCAGU  
GC

Figur 61

**SART-3 AB020880 opti**

AUGGCCACCGCGGCCGAGACGAGCGCCUCGGAGCCGGAGGCCGAGAGCAAGGC  
CGGCCCCAAGGCCGACGGGGAGGAGGACGAGGUGAAGGCGGCCCGGACCCGCC  
GGAAGGUCCUGAGCCGGGCCGUGGCCGCCGCCACCUACAAGACCAUGGGCCCCG  
GCGUGGGACCAGCAGGAGGAGGGCGUGAGCGAGAGCGACGGCGACGAGUACGC  
CAUGGCCAGCUCGGCCGAGAGCAGCCCCGGGCGAGUACGAGUGGGAGUACGACG  
AGGAGGAGGAGAAGAACCAGCUCGAGAUCGAGCGGCUGGAGGAGCAGCUGAGC  
AUCAACGUGUACGACUACAACUGCCACGUGGACCUGAUCCGGCUGCUGCGGCU  
CGAGGGCGAGCUGACCAAGGUGCGCAUGGCCCGGCAGAAGAUGAGCGAGAUCU  
UCCCCGUGACCCGAGGAGCUGUGGCUGGAGUGGCUGCACGACGAGAUCAGCAUG  
GCCCAGGACGGGCUCGACCCGGGAGCACGUCUACGACCUGUUCGAGAAGGCGGU  
GAAGGACUACAUCUGCCCCGAACAUCUGGCUGGAGUACGGCCAGUACUCGGUGG  
GCGGCAUCGGCCAGAAGGGCGGGCUGGAGAAGGUGCGGAGCGUGUUCGAGCGG  
GCCUGAGCAGCGUGGGGCCUGCACAUGACGAAGGGGCCUCGCCCCUGUGGGAGGC  
CUACCGGGAGUUCGAGAGCGCCAUCGUCGAGGCCGCGCGCCUGGAGAAGGUGC  
ACAGCCUGUUCGGCGGCAGCUGGCCAUCCCGCUGUACGACAUGGAGGCCACC  
UUCGCCGAGUACGAGGAGUGGUCGGAGGACCCCAUCCCGGAGAGCGUGAUCCA  
GAACUACAACAAGGCCCUCCAGCAGCUGGAGAAGUACAAGCCGUACGAGGAGG  
CCUGCUGCAGGCGGAGGCCCGCGGCUGGCCGAGUACCAGGCCUACAUCGAC  
UUCGAGAUGAAGAUCCGGCGACCCGGCCCCGAUCCAGCUGAUCUUCGAGCGGGC  
CCUCGUGGAGAACUGCCUGGUGCCGGACCUGUGGAUCCGCUACAGCCAGUACC  
UGGACCGGCAGCUGAAGGUGAAGGACCUGGUCCUCAGCGUGCACAACCGGGCG  
AUCCGGAACUGCCCCUGGACCGUGGCCUGUGGAGCCGGUACCUGCUGGCCAU  
GGAGCGGCACGGCGUGGACCACCAGGUGAUCAGCGUGACCUUCGAGAAGGCC  
UGAACGCCGGCUUCAUCCAGGCCACCGACUACGUCGAGAUCUGGCAGGCGUAC  
CUGGACUACCUCGCGCGGGGUGGACUUAAGCAGGACUCGAGCAAGGAGCU  
GGAGGAGCUGCGGGGCCGCCUUCACCCGGGCCUGGAGUACCUGAAGCAGGAGG  
UGGAGGAGCGGUUCAACGAGAGCGGGGACCCGAGCUGCGUGAUAUGCAGAAC  
UGGGCCCGCAUCGAGGCCCGGCUGUGCAACAACAUGCAGAAGGCGCGGGAGCU  
CUGGGACAGCAUAUGACGCGGGGCAACGCCAAGUACGCCAACAUGUGGCUGG  
AGUACUACAACCUGGAGCGGGCCACGGCGACACCCAGCACUGCCGGAAGGCC  
CUGCACCGCGCCGUGCAGUGCACCAGCGACUACCCGGAGCACGUGUGCGAGGU  
CCUGCUGACCAUGGAGCGGACCGAGGGCUCGCUCGAGGACUGGGACAUCGCGG  
UGCAGAAGACCGAGACGCGGCUGGCCCGGGUGAACGAGCAGCGGAUGAAGGCC  
GCCGAGAAGGAGGCCGCCUGGUGCAGCAGGAGGAGGAGAAGGCGGAGCAGCG  
GAAGCGCGCCCGGGCCGAGAAGAAGGCCUGAAGAAGAAGAAGAUCCGGG  
GCCCCGAGAAGCGGGGCGCCGACGAGGACGACGAGAAGGAGUGGGGCGACGAC  
GAGGAGGAGCAGCCGAGCAAGCGGCGGCGCGUGGAGAACAGCAUCCCGGCCGC  
GGGGGAGACCCAGAACGUGGAGGUUCGCCGCCGGCCCCGCCGGCAAGUGCGCCG  
CCGUGGACGUGGAGCCGCCGAGCAAGCAGAAGGAGAAGGCGGCCAGCCUGAAG  
CGGGACAUGCCGAAGGUGCUGCACGACAGCUCGAAGGACAGCAUACCGUGUU  
CGUGAGCAACCUCGCGGACAGCAUGCAGGAGCCGGACACCAAGCUGCGGCCCC  
UGUUCGAGGCCUGCGGCGAGGUCGUGCAGAUCGCGCCGAUCUUCAGCAACCGG  
GGCGACUUCGCGGGGUACUGCUACGUGGAGUUAAGGAGGAGAAGAGCGCCCU  
GCAGGCCCUUGGAGAUGGACCGCAAGUCGGUGGAGGGCCGGCCGAUGUUCGUGA  
GCCCGUGCGUGGACAAGAGCAAGAACCCGGACUUAAGGUCUUCGCGUACAGC  
ACCAGCCUGGAGAAGCACAAGCUCUUAUCAGCGGCCUGCCGUUCUCGUGCAC

## Fortsetzung Figur 61

CAAGGAGGAGCUGGAGGAGAUCUGCAAGGCCACGGCACGGUGAAGGACCUGC  
GGCUGGUGACCAACCGGGCGGGCAAGCCCAAGGGCCUUGGCCUACGUGGAGUAC  
GAGAACGAGAGCCAGGCCAGCCAGGCCGUGAUGAAGAUGGACGGGAUGACCAU  
CAAGGAGAACAUCAUCAAGGUGGCCAUCAGCAACCCGCCGCAGCGGAAGGUCC  
CGGAGAAGCCGAGACCCGCAAGGGCCCCGGGCGGCCCCAUUGCUCUGCCGCAGA  
CCUACGGCGCGCGGGGCAAGGGCCGGACCCAGCUGAGCCUGCUGCCGCGGGCCC  
UGCAGCGGCCGAGCGCCGCCGCCCGCAGGCCGAGAACGGGCGGGCGGCCGCC  
CCGCCGUGGCCGCCCCGGCGGCCACGGAGGCCCCGAAGAUGUCGAACGCCGACU  
UCGCCAAGCUCUUCUGCGGAAG

Figur 62

**Ribosomal protein S2 BC001795 opti**

AUGGCCGACGACGCGGGCGCCGCCGGGGGCCCCGGGCGGCCCCGGGCGGCCCCGGGG  
AUGGGCAACCGGGGCGGCUUCCGCGGGCGGCUUCGGGAGCGGCAUCCGGGGCCG  
GGGCCGGGGCCGGGGCCGGGGGCGCGGCCGGGGGCCGGGGCGCCCCGGGGCGGCA  
AGGCCGAGGACAAGGAGUGGAUGCCGGUGACCAAGCUGGGGCGGCUCGUCAAG  
GACAUGAAGAUCAAGUCGCUUGGAGGAGAUUCUACCUGUUCAGCCUGCCGAUCAA  
GGAGAGCGAGAUCAUCGACUUCUUCUUGGGCGCCAGCCUGAAGGACGAGGUGC  
UCAAGAUCAUGCCGGUGCAGAAGCAGACGCGGGCGGGCCAGCGCACCCGGUUC  
AAGGCCUUCGUGGCCAUUCGGCGACUACAACGGCCACGUGGGCCUGGGGGUGAA  
GUGCAGCAAGGAGGUCGCCACCGCCAUCCGGGGCGCCAUCAUCCUGGCGAAGC  
UGAGCAUCGUGCCGGUGCGGGCGGGGCUACUGGGGCAACAAGAUCGGCAAGCCC  
CACACCGUGCCGUGCAAGGUGACCGGCCGGUGCGGGUCGGUGCUGGUCCGCCU  
GAUCCCGGCCCCCGCGGGGCACCGGCAUCGUGAGCGCCCCGGUGCCGAAGAAGC  
UCCUGAUGAUGGCCGGCAUCGACGACUGCUACACGAGCGCCCCGGGGCUGCACC  
GCCACCCUGGGCAACUUCGCGAAGGCCACCUUCGACGCCAUCAGCAAGACCUAC  
AGCUACCUGACCCCCGACCUGUGGAAGGAGACGGUGUUCACCAAGAGCCCGUA  
CCAGGAGUUCACCGACCACCUGGUGAAGACCCACACCCGGGUGUCGGUCCAGC  
GGACCCAGGCCCCGGCCGUGGCCACGACC

Figur 63

**GAGE-4 opti**

AUGAGCUGGCGGGGCCGCUUCGACCUACUACUGGCCGCGGGCCCCGGCGGUACGU  
GCAGCCGCCGGAGAUCAUCGGGGCCGAUGCGGCCGGAGCAGUUCAGCGACGAGG  
UCGAGCCGGCCACGCCCAGGAGGGCGAGCCGGCGACCCAGCGGCAGGACCCG  
GCCGCCGCCAGGAGGGCGAGGACGAGGGCGCCAGCGCCGGCCAGGGCCCGAA  
GCCGGAGGCGGACAGCCAGGAGCAGGGGCACCCGCAGACCGGCUGCGAGUGCG  
AGGACGGCCCCGACGGCCAGGAGAUUGGACCCGCCGAACCCGGAGGAGGUGAAG  
ACCCCGGAGGAGGGCGAGAAGCAGAGCCAGUGC

Figur 64

**Adenocarcinoma recognized antigen ART-4 AB026125 opti**

AUGGCCCCGGUGGAGCACGUCGUGGCGGACGCCGGCGCCUUCCUGCGGCACGC  
CGCCCUCCAGGACAUCGGGAAGAACAUCUACACCAUCCGCGAGGUGGUGACGG  
AGA UCCGGGACAAGGCCACCCGGCGGGCGGCUGGCGGUGCUGCCCUACGAGCUG  
CGGUUCAAGGAGCCGCUGCCGGAGUACGUGCGCCUGGUCACCGAGUUCAGCAA  
GAAGACCGGCGACUACCCGUCGCUCAGCGCCACCGACA UCCAGGUGCUGGCCCCU  
GACCUACCAGCUGGAGGCCGAGUUCGUGGGCGUGAGCCACCUGAAGCAGGAGC  
CGCAGAAGGUGAAGGUGAGCAGCAGCAUCCAGCACCCGGAGACGCCCCUGCAC  
AUCUCGGGCUUCCACCUCCCGUACAAGCCGAAGCCGCCGCAGGAGACCGAGAA  
GGGCCACAGCGCCUGCGAGCCGGAGAACCUGGAGUUCAGCAGCUUCAUGUUCU  
GGCGGAACCCCCUGCCGAACAUCGACCACGAGCUGCAGGAGCUGCUGAUCGAC  
CGGGGCGAGGACGUCCCGAGCGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGAACGGGUUCGA  
GGACCGGAAGGACGACAGCGACGACGACGCGCGGCGGCUGGAUCACCCCGUCGA  
ACAUCAAGCAGAUCCAGCAGGAGCUCGAGCAGUGCGACGUGCCGGAGGACGUG  
CGGGUGGGCUGCCUGACCACCGACUUCGCCAUGCAGAACGUGCUGCUGCAGAU  
GGGCCUGCACGUGCUGGCGGUACAACGGGAUGCUCAUCCGGGAGGCCCGCAGCU  
ACAUCCUGCGGUGCCACGGCUGCUUCAAGACCACGAGCGACAUGAGCCGGGUG  
UUCUGCAGCCACUGCGGCAACAAGACCCUGAAGAAGGUGAGCGUGACCGUGUC  
GGACGACGGCACCCUGCACAUGCACUUCAGCCGGAACCCGAAGGUGCUGAACC  
CCCGGGGCCUGCGGUACAGCCUCCCGACCCCGAAGGGCGGGAAGUACGCCAUC  
AACCCGCACCUGACCGAGGACCAGCGCUUCCCGCAGCUGCGGCUGAGCCAGAA  
GGCCCGGCAGAAGACGAACGUCUUCGCCCCGGACUACAUCGCCGGCGUGAGCC  
CCUUCGUGGAGAACGACAUCAGCUCGCGGAGCGCGACCCUGCAGGUGCGGGAC  
AGCACCCUGGGCGCCGGCCGGCGCCGGCUCAACCCGAACGCCAGCCGGAAGAAG  
UUCGUGAAGAAGCGG

Figur 65

**Multidrug resistance protein-3 Y17151 opti**

AUGGACGCCCUGUGCGGCAGCGGGGAGCUCGGCUCGAAGUUCUGGGACAGCAA  
CCUGAGCGUGCACACCGAGAACCCGGACCUGACGCCCUGCUUCCAGAACAGCCU  
GCUGGGCGUGGGUCCCCGCGGAUCUACCUGUGGGUGGGCCUCCCGUGCUACCUGC  
UGUACCUGCGCCACCACUGCCGGGGCUACAUCAUCCUGAGCCACCUGAGCAAG  
CUCAAGAUGGUGCUGGGCGUGCUGCUGUGGUGCGUGUCGUGGGCCGACCUGUU  
CUACAGCUUCCACGGCCUGGUGCACGGCCGGGCCCCGGCCCCGGUCUUCUUCGU  
GACCCCGCUCGUGGUGGGGGUGACCAUGCUGCUGGCCACCCUGCUGAUCCAGU  
ACGAGCGGCUGCAGGGCGUGCAGAGCAGCGGCGUCCUCAUCAUCUUCUGGUUC  
CUGUGCGUGGUGUGCGCGAUCGUGCCCUUCCGGAGCAAGAUCUGCUGGCCAA  
GGCCGAGGGCGGAGAUACAGCGACCCGUUCCGGUUCACCACCUUCUACAUCACU  
UCGCCCUGGUGCUGUCGGCCCUCAUCCUGGCCUGCUUCCGCGAGAAGCCGCCGU  
UCUUCAGCGCGAAGAACGUGGACCCGAACCCGUACCCCGAGACGAGCGCCGGC  
UUCCUGAGCCGGCUGUUCUUCUGGUGGUUCACCAAGAUGGCCAUUCUACGGCUA  
CCGGCACCCGCUUGGAGGAGAAGGACCUGUGGAGCCUCAAGGAGGAGGACCGGA  
GCCAGAUGGUCGUGCAGCAGCUGCUGGAGGCCUGGCGGAAGCAGGAGAAGCAG  
ACCGCCCGGCACAAGGCCUCGGCGGGCCCCGGGGAAGAACGCCAGCGGCGAGGA  
CGAGGUGCUGCUGGGCGCCCCGCCCCGCGGCCGCGGAAGCCGAGCUUCCUGAAGG  
CCCUCCUGGCCACCUUCGGCAGCAGCUUCCUGAUCAGCGCGUGCUUCAAGCUG  
AUCCAGGACCUGCUGUCGUUCAUAACCCCCAGCUCCUGAGCAUCCUGAUCCG  
GUUCAUCAGCAACCCGAUGGCCCCGAGCUGGUGGGGCUUCCUGGUGGCCGGCC  
UGAUGUUCUUGUGCAGCAUGAUGCAGAGCCUCAUCCUGCAGCACUACUACCAC  
UACAUCUUCGUGACCGGGGUGAAGUUCGGGACCGGCAUCAUGGGCGUCAUCUA  
CCGGAAGGCCCUGGUGAUCACGAACUCGGUGAAGCGCGCCAGCACCGUGGGCG  
AGAUCGUGAACCUGAUGAGCGUGGACGCCCAGCGGUUCAUGGACCUGGGCGCCG  
UUCCUGAACCUCUUGUGGAGCGCCCCGUGCAGAUCAUCCUGGCCAUUCUACU  
CCUGUGGCAGAACCUGGGCCCCGAGCGUCCUCGCCGGCGUGGCCUUAUGGUGC  
UGCUGAUCCCCCUGAACGGGGCCGUGGCGGUGAAGAUGCGGGCCUUCAGGUG  
AAGCAGAUGAAGCUGAAGGACAGCCGGAUCAAGCUGAUGUCGGAGAUCUCA  
CGGCAUCAAGGUCCUGAAGCUGUACGCCUGGGAGCCGAGCUUCCUGAAGCAGG  
UGGAGGGCAUCCGGCAGGGCGAGCUGCAGCUGCUCCGGACCGCCGCCUACCUG  
CACACCACCACCGUUCACCUGGAUGUGCAGCCCGUUCUCCUGGUGACCCUGAUC  
ACCCUGUGGGUGUACGUGUACGUGGACCCGAACAACGUCCUGGACGCCGAGAA  
GGCGUUCGUGAGCGUGAGCCUCUUAACAUCUCCUGCGCCUGCCGCUGAACAUGC  
UGCCGCAGCUGAUCAGCAACCUCACCCAGGCCUCGGUGAGCCUGAAGCGGAUC  
CAGCAGUUCUUGAGCCAGGAGGAGCUGGACCCCCAGAGCGUGGAGCGGAAGAC  
CAUCAGCCCCGGGCUACGCCAUCACGAUCCACAGCGGCACCUUCACCUGGGCCCA  
GGACCUGCCGCCGACCCUGCACUCGCUCGACAUCAGGUGCCGAAGGGGGCCCU  
GGUCGCCGUGGUGGGCCCCGUGGGGCUGCGGCAAGAGCAGCCUGGUGAGCGCGC  
UGCUGGGCGGAGAUGGAGAAGCUGGAGGGGCAAGGUGCACAUGAAGGGGAGCGU  
CGCCUACGUGCCCCAGCAGGCCUGGAUCCAGAACUGCACCCUCCAGGAGAAGC  
UGCUGUUCGGCAAGGCCUGAACCCGAAGCGGUACCAGCAGACCCUGGAGGCC  
UGCGCCCUGCUGGGCGGACCUCGAGAUGCUGCCGGGCGGCGACCAGACGGAGAU  
CGGCGAGAAGGGCAUCAACCUGAGCGGGGGCCAGCGGCAGCGGGUGUCGUGG  
CCGCGGCCGUGUACAGCGACGCCGACAUCUUCUCCUGCUGGACGACCCGCUCAGCG  
CCGUGGACAGCCACGUCGCCAAGCACAUUCUUCGACCACGUGAUCGGCCCCGGAG

## Fortsetzung Figur 65

GGCGUGCUGGCGGGCAAGACCCGGGUGCUGGUGACCCACGGCAUCAGCUUCCU  
GCCGCAGACCGACUUCAUCAUCGUGCUGGCCGACGGGCAGGUCAGCGAGAUGG  
GCCCCUACCCGGCCCUUGCUCAGCGGAACGGCUCGUUCGCCAACUCCUGUGCA  
ACUACGCCCCGGACGAGGACCAGGGCCACCUGGAGGACAGCUGGACCGCCCUG  
GAGGGCGCGGAGGACAAGGAGGGCCUUGCUGAUCGAGGACACCCUCAGCAACCA  
CACGGACCUGACCGACAACGACCCGGUGACCUACGUGGUGCAGAAGCAGUUCA  
UGC GGCAGCUGAGCGCCCUGAGCAGCGACGGCGAGGGGGCAGGGCCGGCCGGUG  
CCGCGGCGCCACCUGGGCCCCUCGGAGAAGGUGCAGGUCACCGAGGGCCAAGGC  
CGACGGCGCCCUGACCCAGGAGGAGAAGGCGGGCCAUCGGCACCGUGGAGCUCA  
GCGUGUUCUGGGACUACGCCAAGGCCGUGGGCCUUGUGCACGACCCUGGCCAUC  
UGCCUGCUGUACGUGGGGGCAGAGCGCCGCGGGCCAUCGGCGCCAACGUGUGGCU  
GAGCGCCUGGACCAACGACGCCAUGGCCGACAGCCGGCAGAACAACACCAGCC  
UCCGGCUGGGCGUCUACGCGGGCCUUGGGCAUCCUGCAGGGCUUCCUGGUGAUG  
CUGGGCCGCCAUGGCCAUGGCCGCGGGCGGGGAUCCAGGGCCGCCCGGGUGCUCCAC  
CAGGGCCUGCUGCACAACAAGAUCCGGUCGCCGCGAGAGCUUCUUCGACACCACC  
CCGAGCGGGCCGGAUCCUGAACUGCUUCAGCAAGGACAUCUACGUGGUGGACGA  
GGUGCUGGGCCCCGGUCAUCCUGAUGCUCUUGAACAGCUUCUUAACGCCAUCA  
GCACGCUGGUGGUGAUAUGGCGUCGACCCCGCUGUUCACCGUGGUGAUCUUG  
CCGUGGGCCGUGCUCUACACCCUGGUCCAGCGCUUCUACGCCGCCACCAGCCGG  
CAGCUGAAGCGGCUGGAGAGCGUGAGCCGGAGCCCCAUUCUACAGCCACUUCUC  
GGAGACCGUGACGGGCGCCAGCGUGAUCCGGGGCCUACAACCGGAGCCGCGACU  
UCGAGAUCAUCAGCGACACCAAGGUGGACGCGAACCAGCGGAGCUGCUACCCG  
UACAUAUCAGCAACCGGUGGCUGUCGAUCGGCGUGGAGUUCGUCGGCAACUG  
CGUGGUGCUGUUCGCCGCCUCUUCGCCGUGAUCGGCCGGAGCAGCCUGAACC  
CGGGGCUGGUGGGGCCUGAGCGUGAGCUACAGCCUGCAGGUCACCUUCGCCUG  
AACUGGAUGAUCCGGAUGAUGUCGGACCUCGAGAGCAACAUCGUGGGCCGUGGA  
GCGGGUGAAGGAGUACAGCAAGACCGAGACCGAGGGCGCCGUGGGUGGUGGAGG  
GCAGCCGCCCGCCGGAGGGCUGGGCCCCCGCGGGGCGAGGUCGAGUUCGGGAAC  
UACAGCGUGCGGUACCGGCCGGGCCUUGGACCUGGUGCUGCGGGACCUGAGCCU  
GCACGUGCACGGGGGCGAGAAGGUGGGCAUCGUGGGCCGCACCGGCGCCGGCA  
AGUCGAGCAUGACGCUCUGCCUGUUCGGGAUCCUGGAGGCCGCCAAGGGGGAG  
AUCCGGAUCGACGGCCUGAACGUCGCCGACAUCGGCCUGCACGACCUGCGGAG  
CCAGCUCACCAUCAUCCCGCAGGACCCGAUCCUGUUCAGCGGCACCCUGCGGAU  
GAACCUGGACCCGUUCGGCAGCUACAGCGAGGAGGACAUCUGGUGGGGCCUUGG  
AGCUGUCGCACCUCCACACCUUCGUGAGCAGCCAGCCCGCGGGCCUGGACUUC  
AGUGCAGCGAGGGCGGCGAGAACCUGAGCGUGGGGCAGCGGCAGCUGGUGUGC  
CUGGGCCCGCGCCUGCUCCGGAAGAGCCGGAUCCUGGUGCUGGACGAGGGCCAC  
CGCCGCCAUCGACCUUGGAGACCGACAACCUGAUCAGGCGACGAUCCGGACCCA  
GUUCGACACCUGCACCGUGCUGACCAUCGCCCACCGGCUCAACACCAUCAUGGA  
CUACACGCGGGUCCUGGUGCUGGACAAGGGCGUGGUGGCCGAGUUCGACUCGC  
CGGCCAACCUGAUCGCCGCCCGCGGCAUCUUCUACGGCAUGGCGCGGGACGCCG  
GGCUGGCC



Figur 66

**Adenovirus E1A opti**

AUGCGGCACAUCAUCUGCCACGGCGGGGUGAUCACCGAGGAGAUGGCCGCGAG  
CCUGCUCGACCAGCUGAUCGAGGAGGUCCUGGCCGACAACCUGCCGCCCCCGUC  
GCACUUCGAGCCGCCGACGCUGCACGAGCUGUACGACCUCGACGUGACCGCCCC  
GGAGGACCCGAACGAGGAGGCCGUGAGCCAGAUCUUCGCCGAGAGCGUGAUGC  
UGGCCGUGCAGGAGGGCAUCGACCUGUUCACCUUCCCGCCGGCCCCGGGCAGCC  
CGGAGCCGCCCCACCUGAGCCGCCAGCCGGAGCAGCCGGAGCAGCGGGCGCUGG  
GCCCCGGUGAGCAUGCCGAACCUGGUCCCGGAGGUGAUCGACCUCACCUGCCAC  
GAGGCCGGCUUCCCGCCCUCGGACGACGAGGACGAGGAGGGCCCCGGUGAGCGA  
GCCGGAGCCGGAGCCGGAGCCCCGAGCCGGAGCCGGCCCCGGCCGACCCGGCGGCC  
GAAGCUGGUGCCGGCCAUCCUGCGGCGCCCCACCAGCCCGGUGAGCCGGGAGU  
GCAACAGCAGCACGGACUCGUGCGACAGCGGGCCGAGCAACACCCCGCCGGAG  
AUCCACCCGGUGGUCCCCCUGUGCCCGAUCAGCCGGUGGCCGUGCGGGUGGG  
CGGCCGGCGGCAGGCCGUGGAGUGCAUCGAGGACCUGCUGAACGAGAGCGGCC  
AGCCGCUCGACCUGAGCUGCAAGCGGCCGCGCCCG

Figur 67

**Adenovirus E1b opti**

AUGGAGCGGCGCAACCCGAGCGAGCGGGGCGUGCCCGCCGGGUUCUCGGGGCCA  
CGCGAGCGUCGAGAGCGGCGGCGAGACCCAGGAGAGCCCGGGCCACGGUGGUGU  
UCCGGCCCGCCGGGCAACAACACCGACGGCGGGGCCACCGCCGGCGGCAGCCAGG  
CCGCCGCGGGCCCGCCGGCGCCGAGCCGAUGGAGCCGGAGAGCCGGCCCCGGCCCGU  
CGGGCAUGAACGUGGUGCAGGUGGGCCGAGCUGUUCGCCGGAGCUCGCGCGGAUC  
CUGACCAUCAACGAGGACGGGCAGGGCCUGAAGGGCGUCAAGCGCGAGCGGGG  
CGCCAGCGAGGCGACCGAGGAGGCCCCGGAACCUUGACCUUCAGCCUGAUGACGC  
GGCACCGGCCGGAGUGCGUGACCUUCCAGCAGAUCAAGGACAACUGCGCCAAC  
GAGCUGGACCUCUUGGCCCCAGAAGUACAGCAUCGAGCAGCUGACCACCUACUG  
GCUGCAGCCGGGCGACGACUUCGAGGAGGCCAUCCGGGUGUACGCCAAGGUGG  
CGCUGCGCCCCGGACUGCAAGUACAAGAUCAGCAAGCUUGGUGAACAUCGGAAC  
UGCUGCUACAUCAGCGGCAACGGGGCCGAGGUGGAGAUCGACACCGAGGACCG  
GGUCGCCUUCGUGGUGCUGAUGAUCAACAUGUGGCCCGGCGUGCUCGGCAUGG  
ACGGCGUGGUGAUCAUGAACGUGCGGUUCACCGGCCCGAACUUCAGCGGCACG  
GUGUUCUGGCCAACACCAACCUGAUCCUGCACGGGGUCAGCUUCUACGGCUU  
CAACAACACCUGCGUGGAGGCCUGGACCGACGUGCGGGUGCGCGGCUGCGCCU  
UCUACUGCUGCUGGAAGGGCGUGGUGUGCCGGCCGAAGAGCCGGGCGAGCAUC  
AAGAAGUGCCUGUUCGAGCGGUGCACCCUGGGCAUCCUCAGCGAGGGCAACUC  
GCGGGUCCGGCACAACGUGGCCAGCGACUGCGGGUGCUUCAUGCUGGUGAAGA  
GCGUGGCCCGUGAUCAAGCACAAUAUGGUGUGCGGCAACUGCGAGGACCGCGCC  
AGCCAGAUGCUGACCUGCAGCGACGGCAACUGCCACCUGCUGAAGACGAUCCA  
CGUCGCCAGCCACUCGCGGAAGGCCUUGGCCGGUGUUCGAGCACAACAUCUGA  
CCCGGUGCAGCCUCCACCUGGGCAACCGGCGGGGGCGUGUUCUGCCGUACCA  
UGCAACCUGAGCCACACCAAGAUCUGCUGGAGCCGGAGAGCAUGAGCAAGGU  
GAACCUCAACGGCGUGUUCGACAUGACCAUGAAGAUCUGGAAGGUGCUGCGGU  
ACGACGAGACCCGCAACCCGGUGCCGGGCCUGCGAGUGCGGGGGCAAGCACAUC  
CGGAACCAGCCGGUCAUGCUGGACGUGACGGAGGAGCUGCGGGCCGGACCACCU  
GGUGCUGGCGUGCACCCGGGCCGAGUUCGGCAGCUCGGACGAGGACACCGAC

Figur 68

**BCR-ABL opti**

AUGGUGGACCCGGUCGGCUUCGCCGAGGCGUGGAAGGCCAGUUCCCCGACAG  
CGAGCCGCCGCGGAUGGAGCUGCGCUCGGUGGGGGACAUCGAGCAGGAGCUCG  
AGCGGUGCAAGGCCAGCAUCCGGCGGCUGGAGCAGGAGGUGAACAGGAGCGG  
UUCGGAUGAUCUACCUGCAGACCCUGCUGGCCAAGGAGAAGAAGAGCUACGA  
CCGCCAGCGGUGGGGCUUCCGGCGGGCCGCCAGGCGCCGGACGGCGCCAGCGA  
GCCGCGGGCCAGCGCCAGCCGGCCGACGCCCGCCCCGGCCGACGGCGCGGACCC  
GCCGCCGGCCGAGGAGCCGGAGGCCCGCCCCGACGGCGAGGGCUCGCCGGGA  
AGGCCCGGCCGGGCACGGCCCCGGCGGGCCGGGCGCCGCGGCCAGCGGCGAGCGGG  
ACGACCGGGGGCCCCGCCGGCCAGCGUGGCCGCCUCGCGCAGCAACUUCGAGCGGA  
UCCGGAAGGGCCACGGGCAGCCCCGGCGCCGACGCGGAGAAGCCGUUCUACGUG  
AACGUGGAGUUCACCACGAGCGGGGCCUCGUCAAGGUGAACGACAAGGAGGU  
GAGCGACCGGAUCAGCUCGCGUGGGCAGCCAGGCCAUGCAGAUGGAGCGGAAGA  
AGAGCCAGCACGGCGCCGGCAGCAGCGUGGGGGACGCCAGCCGCCCGCCGUACC  
GGGGCCGGUCGAGCGAGAGCAGCUGCGGCGUGGACGGCGACUACGAGGACGCC  
GAGCUGAACCCGCGGUUCCUGAAGGACAACCUGAUCGACGCCAACGGCGGCAG  
CCGGCCGCCUCGGCCGCCGCUUGGAGUACCAGCCGUACCAGAGCAUCUACGUGG  
GCGGGAUCAUGGAGGGCGAGGGCAAGGGCCCCGCUCCUGCGGUCGAGAGCACC  
AGCGAGCAGGAGAAGCGCCUGACCUGGCCGCGGCGGAGCUACAGCCCCCGGAG  
CUUCGAGGACUGCGGCGGGGGCUACACCCCGGACUGCUCGAGCAACGAGAACC  
UGACCAGCAGCGAGGAGGACUUCAGCAGCGGCCAGUCGAGCCGGGUCAGCCCCG  
AGCCCCGACCACGUACCGGAUGUUCGCGACAAGAGCCGGAGCCCGUCGCAGAA  
CAGCCAGCAGAGCUUCGACAGCAGCAGCCCCGCCACCCCGCAGUGCCACAAGCG  
GCACCGGCACUGCCCCGGUGGUGGUGUCGGAGGCGACCAUCGUGGGCGUGCGGA  
AGACCGGCCAGAUUCUGGCCGAACGACGACGAGGGCGCCUUCCACGGGGACGCC  
GACGGCAGCUUCGGCACCCCGCCGGGCUACGGCUGCGCCGCCGACCGGGCCGAG  
GAGCAGCGCCGGCACCAAGGACGGCCUGCCCUACAUCGACGACAGCCCGAGCAGC  
AGCCCCGACCUGUCGAGCAAGGGGCGGGGCGAGCCGGGACGCGCUCGUCAGCGG  
CGCCCUGAAGAGCACCAAGGCCAGCGAGCUGGACCUGGAGAAGGGGCCUGGAGA  
UGCGGAAGUGGGUGCUGUCGGGCAUCCUCGCCAGCGAGGAGACGUACCUGAGC  
CACCUGGAGGCCUCGUCGUGCCGAUGAAGCCGCUCAAGGCCGCGGGCCACCACC  
AGCCAGCCGGUGCUGACCAAGCCAGCAGAUUCGAGACCAUCUUCUUAAGGUGCC  
CGAGCUGUACGAGAUCCACAAGGAGAGCUACGACGGCCUGUUCGCGGGGUGC  
AGCAGUGGUCGACCAAGCAGCGCGUGGGGGACCUUGUCCAGAAGCUGGCCAGC  
CAGCUCGGCGUCUACCGGGCCUUCGUGGACAACUACGGCGUGGCCAUGGAGAU  
GGCCGAGAAGUGCUGCCAGGCGAACGCCAGUUCGCCGAGAUACGCGAGAACC  
UGCGGGCCCCGGAGCAACAAGGACGCCAAGGACCCGACCACGAAGAACAGCCUG  
GAGACCCUGCUGUACAAGCCGGUGGACCGGGUGACCCGGAGCACCCUGGUGCU  
CCACGACCUGCUGAAGCACACCCCGGCCUCGCACCCGGACCACCCCGUGCUGCA  
GGACGCGCUGCGCAUCAGCCAGAACUUCUCAGCAGCAUCAACGAGGAGAUCA  
CCCCGCGGCGGCAGAGCAUGACGGUCAAGAAGGGCGAGCACCGGCAGCUGCUG  
AAGGACAGCUUCAUGGUGGAGCUGGUGGAGGGCGCCCGGAAGCUGCGGCACGU  
GUUCCUGUUCACCGACCUCUGCUGUGCACCAAGCUGAAGAAGCAGUCGGGCG  
GGAAGACCCAGCAGUACGACUGCAAGUGGUACAUCCCGCUGACCGACCUGAGC  
UUCAGAUUGGUGGACGAGCUCGAGGCCGUGCCGAACAUCCCGCUGGUCCCGGA  
CGAGGAGCUGGACGCCUCGAAGAUAAGAUCAGCCAGAUCAAGAGCGACAUC  
AGCGCGAGAAGCGGGCCAACAAGGGCAGCAAGGCCACCGAGCGGCUAGAAGAAG

## Fortsetzung Figur 68

AAGCUGAGCGAGCAGGAGUCGCUCCUGCUGCUGAUGAGCCCCAGCAUGGCGUU  
CCGGGUGCACAGCCGGAACGGCAAGAGCUACACGUUCCUGAUCAGCUCGGACU  
ACGAGCGGGCCGAGUGGCGCGAGAACAUCCGGGAGCAGCAGAAGAAGUGCUUC  
CGGAGCUUCAGCCUGACCAGCGUGGAGCUCCAGAUGCUGACCAACAGCUGCGU  
GAAGCUGCAGACCGUGCACAGCAUCCCGCUGACCAUCAACAAGGAGGACGACG  
AGUCGCCGGGCCUGUACGGCUUCCUGAACGUGAUCGUUCCACAGCGCCACCGGC  
UUCAAGCAGAGCAGCAAGGCCCUCCAGCGGCCGGUGGCCAGCGACUUCGAGCC  
GCAGGGGCGUGAGCGAGGCCGCGCGGUGGAACUCGAAGGAGAACCUGCUGGCCG  
GCCCCGAGCGAGAACGACCCCAACCUGUUCGUGGCCCGUGUACGACUUCGUGGCC  
AGCGGCGACAACACGCUACAGCAUACCAAGGGCGAGAAGCUGCGGGUGCUGGG  
CUACAACCACAACGGCGAGUGGUGCGAGGCCAGACCAAGAACGGGCAGGGCU  
GGGUGCCGAGCAACUACAUCACCCCGGUCAACAGCCUGGAGAAGCACUCGUGG  
UACCACGGCCCGGUGAGCCGCAACGCCGCGGAGUACCUGCUGAGCAGCGGCAU  
CAACGGCAGCUUCCUCGUGCGGGAGAGCGAGUCGAGCCCGGGCCAGCGGAGCA  
UCAGCCUGCGGUACGAGGGGCGGGUGUACCACUACCGGAUCAACACCGCCAGC  
GACGGCAAGCUGUACGUGAGCUCGGAGAGCCGCUUCAACACCCUGGCCGAGCU  
GGUGCACCACCACAGCACGGUCGCCGACGGCCUGAUCACCACCCUCCACUACCC  
GGCCCCCAAGCGGAACAAGCCGACCGUGUACGGCGUGAGCCCGAACUACGACA  
AGUGGGAGAUGGAGCGGACCGACAUCACCAUGAAGCACAAGCUGGGCGGGCGGG  
CAGUACGGCGAGGUGUACGAGGGCGUGUGGAAGAAGUACAGCCUGACGGUGGC  
CGUCAAGACCCUGAAGGAGGACACCAUGGAGGUGGAGGAGUUCUGAAGGAGG  
CGGCCGUGAUGAAGGAGAUCAAGCACCCGAACCUGGUGCAGCUCCUGGGCGUG  
UGCACCCGGGAGCCGCCGUUCUACAUCAUACCCGAGUUCAUGACCUACGGCAA  
CCUGCUGGACUACCUGCGGGAGUGCAACCGGCAGGAGGUGAACGCCGUCGUGC  
UGCUCUACAUGGCCACGCAGAUACGUCUGGCCAUUGGAGUACCUGGAGAAGAAG  
AACUUAUCCACCGCGACCUGGCCGCGCGGAACUGCCUGGUGGGCGAGAACCA  
CCUGGUGAAGGUGGCCGACUUCGGGCGUGAGCCGGCUCAUGACCGGCGACACCU  
ACACCGCCCACGCCGGCGCCAAGUUCCCCAUCAAGUGGACCGCCCCGGAGAGCC  
UGGCGUACAACAAGUUCAGCAUCAAGAGCGACGUGUGGGCCUUCGGCGUCCUG  
CUGUGGGAGAUCCGCCACCUACGGCAUGAGCCCGUACCCGGGCAUCGACCUGUC  
GCAGGUGUACGAGCUGCUCGAGAAGGACUACCGGAUGGAGCGGCCGGAGGGGU  
GCCCCGAGAAGGUGUACGAGCUGAUGCGGGCCUGCUGGCAGUGGAACCCAGC  
GACCGCCCGAGCUUCGCCGAGAUCCACCAGGCCUUCGAGACGAUGUUCAGGA  
GAGCAGCAUCAGCGACGAGGUGGAGAAGGAGCUGGGCAAGCAGGGCGUGCGGG  
GCGCGGUGUCGACCCUGCUCAGGCCCGGAGCUGCCGACCAAGACCCGGACCA  
GCCGGCGGGCCGCCGAGCACCGGGACACCACGGACGUCCCGGAGAUGCCGCACA  
GCAAGGGCCAGGGCGAGAGCGACCCCCUCGACCACGAGCCGGCCGUGAGCCCGC  
UGCUGCCGCGCAAGGAGCGGGGGCCGCCGGAGGGCGGCCUGAACGAGGACGAG  
CGGCUGCUGCCCAAGGACAAGAAGACCAACCUCUUCAGCGCCUGAUCAAGAA  
GAAGAAGAAGACCGCGCCGACCCCGCCGAAGCGGUCGAGCAGCUUCCGGGAGA  
UGGACGGCCAGCCGGAGCGGCGCGGGCGCCGGCGAGGAGGAGGGGCGGGACAUC  
AGCAACGGCGCCCUGGCCUUCACCCCGCUGGACACCGCCGACCCCGCCAAGAGC  
CCGAAGCCGAGCAACGGCGCGGGCGUGCCGAACGGCGCCCUGCGGGAGUCGGG  
CGGGAGCGGCUUCCGGAGCCCGCACCUUGUGGAAGAAGAGCAGCACGCUACCA  
GCUCGCGGCUGGCCACCGGCGAGGAGGAGGGCGGCGGCAGCAGCAGCAAGCGG  
UUCUGCGCAGCUGCAGCGCCUCGUGCGUGCCGCACGGGGCCAAGGACACCGA  
GUGGCGGAGCGUGACCCUGCCCCGGGACCUGCAGAGCACCGGCCGGCAGUUCG  
ACAGCAGCACGUUCGGCGGCCACAAGAGCGAGAAGCCGGGCCUGCCGCGGAAG  
CGGGCGGGCGAGAACCGCUCGGACCAAGGUGACCCGGGGCACCGUCACCCCGCCG  
CCGCGGCUCGUGAAGAAGAACGAGGAGGCCGCCGACGAGGUGUUAAGGACAU  
CAUGGAGAGCAGCCCCGGGAGCAGCCCGCCGAACCUGACCCCGAAGCCGCUGCG

## Fortsetzung Figur 68

GCGGCAGGUGACCGUGGCCCCGGCCAGCGGCCUGCCCCACAAGGAGGAGGCCG  
AGAAGGGCUCGGCGCUGGGCACGCCGGCCGCCGAGCCGGUGACCCCGACCA  
GCAAGGCCGGCAGCGGCGCCCCGGGCGGGACCAGCAAGGGCCCCGGCGGAGGAG  
AGCCGGGUCCGCCGGCACAAGCACAGCUCGGAGAGCCCCGGCCGGGACAAGGG  
CAAGCUGAGCCGGCUC AAGCCGGCCCCGCCGCCGCCGCCGCCAGCGCCGG  
CAAGGCCGGGGGCAAGCCGAGCCAGAGCCCGUCGCAGGAGGCGGCCGGCGAGG  
CCGUGCUGGGGCGCCAAGACCAAGGCCACCAGCCUGGUGGACGCCGUGAACAGC  
GACGCGGCCAAGCCGAGCCAGCCGGGCGAGGGCCUGAAGAAGCCGGUGCUGCC  
CGCCACGCCGAAGCCGCAGAGCGCCAAGCCGAGCGGGACCCCGAUCUCGCCGGC  
CCCCGUGCCGAGCACCCUGCCGAGCGCCAGCAGCGCGCUCGCCGGCGACCAGCC  
GAGCUCGACCGCCUUCAUCCCGCUGAUCAGCACCCGGGUCAGCCUGCGGAAGA  
CCCGCCAGCCGCCCGAGCGGAUCGCCAGCGGCGCCAUCACGAAGGGCGUGGUGC  
UGGACAGCACCGAGGCCCUGUGCCUGGCGAUCAGCCGGAACUCGGAGCAGAUG  
GCCAGCCACAGCGCCGUGCUCGAGGCCGGCAAGAACCUGUACACCUUCUGCGU  
GAGCUACGUGGACAGCAUCCAGCAGAUGCGGAACAAGUUCGCCUUCGGGAGG  
CCAUCAACAAGCUGGAGAACCAACCUGCGGGAGCUGCAGAUUCGCCCGGCGACC  
GCCGGCAGCGGGCCGGCCGCCACCCAGGACUUCUCGAAGCUGCUCAGCAGCGUC  
AAGGAGAUCAAGCGACAUCGUGCAGCGC

Figur 69

**PRAME opti**

AUGGAGCGGCGCCGGCUGUGGGGCAGCAUCCAGUCGCGGUACAUCAGCAUGAG  
CGUGUGGACCAGCCCCGCGGCGGCUCGUCGAGCUGGCCGGGCAGAGCCUGCUGA  
AGGACGAGGCGCUGGCCAU CGCCGCCUUGGAGCUCCUGCCCCGGGAGCUGUUC  
CCGCCGCUGUUCAUGGCCGCCUUCGACGGCCGCCACAGCCAGACGCUGAAGGCG  
AUGGUGCAGGCCUGGCCGUUACCUGCCUGCCGCUCGGCGUGCUGAUGAAGGG  
CCAGCACCUUGCACCUGGAGACCUUCAAGGCCGUGCUGGACGGCCUGGACGUGC  
UCCUGGCCCAGGAGGUGCGGCCGCGGCGGUGGAAGCUGCAGGUCCUGGACCUG  
CGGAAGAACUCGCACCAGGACUUCUGGACCGUGUGGAGCGGCAACCGGGCCAG  
CCUGUACAGCUUCCCCGAGCCGGAGGCCGCGCAGCCGAUGACCAAGAAGCGCA  
AGGUGGACGGGCUCAGCACCGAGGCCGAGCAGCCGUUCAUCCCGGUGGAGGUG  
CUGGUGGACCUGUUCUGAAGGAGGGCGCCUGCGACGAGCUGUUCAGCUACCU  
GAUCGAGAAGGUCAAGCGGAAGAAGAACGUGCUCGCGCUGUGCUGCAAGAAGC  
UGAAGAUCUUCGCCAUGCCGAUGCAGGACAUCAAGAUGAUCCUGAAGAUGGUG  
CAGCUGGACUCGAUCGAGGACCUGGAGGUGACGUGCACCUGGAAGCUCCCCAC  
CCUGGCCAAGUUCAGCCCGUACCUGGGGCCAGAUGAUCAACCUGCGGCGGCUGC  
UGCUCAGCCACAUCCACGCCAGCAGCUACAUCAGCCCGGAGAAGGAGGAGCAG  
UACAUCGCGCAGUUCACCU CGCAGUUCUGAGCCUGCAGUGCCUGCAGGCCCU  
GUACGUGGACAGCCUGUUCUUCUCCUCCGGGGCCGCCUGGACCAGCUGCUGCGGC  
ACGUGAUGAACCCGCUGGAGACCCUGAGCAUACCAACUGCCGGCUCAGCGAG  
GGCGACGUCAUGCACCUGAGCCAGUCGCCGAGCGUGAGCCAGCUGAGCGUGCU  
GAGCCUGAGCGGCGUGAUGCUGACGGACGUGUCGCCGGAGCCCCUCCAGGCC  
UGCUGGAGCGGGCCAGCGCCACCCUGCAGGACCUGGUGUUCGACGAGUGCGGG  
AUCACCGACGACCAGCUGCUCGCCCUGCUGCCGAGCCUGAGCCACUGCAGCCAG  
CUGACCACCCUGAGCUUCUACGGCAACUCGAUCAGCAUCAGCGCGCUCCAGAG  
CCUGCUGCAGCACCUGAUCGGCCUGAGCAACCUGACCCACGUCCUCUACCCGGU  
GCCGCUGGAGAGCUACGAGGACAUCCACGGCACGCUGCACCUGGAGCGGCUGG  
CCUACCUGCACGCCCGGCUCCGCGAGCUGCUGUGCGAGCUGGGCCGGCCGUCGA  
UGGUGUGGCUGAGCGCCAACCCGUGCCCCACUGCGGCGACCGGACCUUCUAC  
GACCCGGAGCCGAUCCUGUGCCCGUGCUUCAUGCCGAAC

Figur 70

**PR3 opti**

AUGGCCACCGGCCGCCAGCCCGGCGCUGGCCUCGGUGCUCCUGGCCCUGCUG  
CUGAGCGGCGCCGCCCGCGCCGCGGAGAUUCGUCGGGGGCCACGAGGCCAGCCG  
CACAGCCGGCCGUACAUGGCCAGCCUGCAGAUGCGGGGCAACCCGGGCAGCCA  
CUUCUGCGGCGGCACCCUCAUCCACCCGAGCUUCGUGCUGACGGCCCCGCACUG  
CCUGCGGGACAUCCCCAGCGGCUGGUGAACGUGGUGCUGGGGGGCCACAACG  
UGCGGACCCAGGAGCCGACCCAGCAGCACUUCUCGGUCGCCCAGGUGUCCUG  
AACAACUACGACGCGGAGAACAAGCUCAACGACAUCCUGCUGAUCCAGCUGAG  
CAGCCCGGCCAACCUGAGCGCCAGCGUGACCAGCGUGCAGCUGCCGCAGCAGG  
ACCAGCCGGUGCCCCACGGCACCCAGUGCCUCGCCAUGGGCUGGGGGCCGCGUGG  
GCGCCACGACCCGCCGGGCCAGGUCCUGCAGGAGCUGAACGUGACCGUGGUG  
ACGUUCUUCUGCCGGCCGCACAACAUCUGCACCUUCGUGCCGCGGCGGAAGGC  
GGGCAUCUGCUUCGGGGACUCGGGGCGGCCCGCUGAUCUGCGACGGCAUCAUCC  
AGGGCAUCGACAGCUUCGUGAUCUGGGGGCUGCGCCACCCGGCUGUCCCCGAC  
UUCUUCACCCGGGUCGCCCUGUACGUGGACUGGAUCCGCAGCACCCUCCGGCG  
GGUGGAGGCCAAGGGGCGGCCG

Figur 71

**E/L selectin opti**

AUGAUCGCCAGCCAGUUCCUGUCGGCGCUCACCCUGGUGCUGCUGAUCAAGGA  
GAGCGGCGCCUGGAGCUACAACACGAGCACCGAGGCCAUGACCUACGACGAGG  
CCAGCGCCUACUGCCAGCAGCGGUACACCCACCUGGUCGCCAUCCAGAACAAGG  
AGGAGAUUCGAGUACCUGAACAGCAUCCUCUCGUACAGCCCGAGCUACUACUGG  
AUCGGGAUCCGCAAGGUGAACACGUGUGGGUGUGGGUGGGCACCCAGAAGCC  
CCUGACCGAGGAGGCGAAGAACUGGGCCCCGGGCGAGCCGAACAACCGGCAGA  
AGGACGAGGACUGCGUGGAGAUCUACAUAAGCGGGAGAAGGACGUCGGCAUG  
UGGAACGACGAGCGGUGCAGCAAGAAGAAGCUGGCCCUGUGCUACACGGCCGC  
CUGCACCAACACCAGCUGCAGCGGCCACGGCGAGUGCGUGGAGACCAUCAACA  
ACUACACCUGCAAGUGCGACCCGGGGUUCUCGGGGCCUGAAGUGCGAGCAGAU  
GUGAACUGCACCGCCCGUGGAGAGCCCGGAGCACGGCAGCCUCGUGUGCAGCCA  
CCCGCUGGGGCAACUUCAGCUACAACAGCUCGUGCAGCAUCAGCUGCGACCGGG  
GCUACCUGCCCAGCAGCAUGGAGACGAUGCAGUGCAUGAGCUCGGGCGAGUGG  
AGCGCGCCGAUCCCGGCCUGCAACGUGGUGGAGUGCGACGCCGUCACCAACCC  
GGCCAACGGGUUCGUGGAGUGCUUCCAGAACCCGGGCAGCUUCCCGUGGAACA  
CCACCUGCACCUUCGACUGCGAGGAGGGCUUCGAGCUGAUGGGCGCCCAGAGC  
CUGCAGUGCACCAGCAGCGGCAACUGGGACAACGAGAAGCCACGUGCAAGGC  
CGUGACCUGCCGGGCGGUGCGCCAGCCGCAGAACGGCUCGGUGCGGUGCAGCC  
ACAGCCCGGCCGGGGAGUUCACCUUCAAGAGCAGCUGCAACUUCACCUGCGAG  
GAGGGCUUCAUGCUGCAGGGCCCCGGCCAGGUGGAGUGCACCACCCAGGGCCA  
GUGGACGCAGCAGAUCCCGGUCUGCGAGGCCUUCAGUGCACCGCCCUAGCA  
ACCCGGAGCGGGGCUACAUGAACUGCCUGCCCUCGGCCAGCGGCAGCUUCCGG  
UACGGGAGCAGCUGCGAGUUCAGCUGCGAGCAGGGCUUCGUGCUGAAGGGCUC  
GAAGCGGCUGCAGUGCGGCCCGACCGGCGAGUGGGACAACGAGAAGCCGACCU  
GCGAGGCGGUGCGGUGCGACGCCGUGCACCAGCCGCCGAAGGGCCUGGUGCGC  
UGCGCCCACAGCCCGAUCGGGGAGUUCACCUACAAGAGCAGCUGCGCCUUCAG  
CUGCGAGGAGGGCUUCGAGCUGUACGGCAGCACCCAGCUCGAGUGCACGUCGC  
AGGGCCAGUGGACCGAGGAGGUGCCCAGCUGCCAGGUCGUGAAGUGCAGCAGC  
CUGGCCGUGCCGGGCAAGAUCAACAUGAGCUGCAGCGGCGAGCCGGUGUUCGG  
GACCGUGUGCAAGUUCGCCUGCCCGGAGGGCUGGACCCUGAACGGCUCGGCGG  
CCCGGACCUGCGGGCGCCACCGGCCACUGGAGCGGCCUGCUGCCGACGUGCGAGG  
CCCCGACCGAGAGCAACCUUGUUAUCCCCGUGGGCCGUCAUGGUGACCGCCUUA  
GCGGGUUAUCUACCACCUCGCGGGCAAGGAGAUAAGAAGCGGCAGGAGAUC  
CAGGAGAAGUACGAG



Figur 72

**TRP2 opti**

AUGAGCCCGCUGUGGUGGGGCUUCCUCCUGUCGUGCCUGGGGUGCAAGAUCU  
GCCCCGGCGCCAGGGCCAGUUCCCGCGGGUGUGCAUGACCGUCGACAGCCUGG  
UGAACAAGGAGUGCUGCCCGCGCCUGGGCGCGGAGAGCGCCAACGUGUGCGGC  
AGCCAGCAGGGCCGGGGGCGAGUGCACGGAGGUGCGGGCCGACACCCGGCCGUG  
GAGCGGCCCGUACAUCUCCGGAACCAGGACGACCGGGAGCUGUGGCCGCGCA  
AGUUCUCCACCGGACCUGCAAGUGCACCGGCAACUUCGCCGGCUACAACUGC  
GGCGACUGCAAGUUCGGCUGGACCGGGCCCAACUGCGAGCGGAAGAAGCCGCC  
GGUGAUCCGGCAGAACAUCCACAGCCUGUCGCCGCAGGAGCGGGAGCAGUUC  
UGGGCGCCUGGACCUGGCCAAGAAGCGGGUGCACCCGGACUACGUCAUACC  
ACGCAGCACUGGGCUCGGCCUGCUGGGCCCCGAACGGCACCCAGCCCCAGUUCGCG  
AACUGCAGCGUGUACGACUUCUUCGUGUGGCUGCACUACUACAGCGUGCGCGA  
CACCCUGCUGGGCCCCGGGGCGGCCGUACCGGGCCAUCGACUUCAGCCACCAGGG  
CCCGGCCUUCGUGACCUGGCACCGGUACCACCUCCUGUGCCUGGAGCGGGACCU  
GCAGCGGCUGAUCGGCAACGAGAGCUUCGCCUGCCGUACUGGAACUUCGCCA  
CCGGCCGCAACGAGUGCGACGUGUGCACCGACCAGCUCUUCGGCGCCGCGCGGC  
CGGACGACCCACGCUGAUCAGCCGGAACUCGCGGUUCAGCAGCUGGGAGACC  
GUCUGCGACAGCCUGGACGACUACAACCACCUUGGUGACCCUGUGCAACGGCAC  
CUACGAGGGGCGUCUCCGGCGGAACCAGAUGGGCCGCAACAGCAUGAAGCUGC  
CGACCCUGAAGGACAUCCGGGACUGCCUGAGCCUGCAGAAGUUCGACAACCCG  
CCGUUCUCCAGAACUCGACCUUCAGCUUCCGGAACGCCCUUGGAGGGCUUCGA  
CAAGGCCGACGGCACGCUCGACAGCCAGGUGAUGAGCCUGCACAACCUGGUGC  
ACAGCUUCCUGAACGGCACCAACGCCUUGCCGCACAGCGCCGCCAACGACCCGA  
UCUUCGUGGUGCUGCACUCGUUACCGACGCGAUCUUCGACGAGUGGAUGAAG  
CGGUUCAACCCGCCCGCCGACGCCUGGCCGCAGGAGCUCGCCCCGAUCGGCCAC  
AACCGGAUGUACAACAUGGUCCCGUUCUUCGCCCGCGUGACCAACGAGGAGCU  
GUUCCUGACCAGCGACCAGCUGGGGUACAGCUACGCCAUCGACCUGCCGGUGA  
GCGUGGAGGAGACCCCGGGCUGGCCGACGACCCUGCUCGUGGUGAUGGGCACC  
CUGGUCGCCUGGUGGGCCUGUUCGUGCUGCUGGCGUUCUCCAGUACCGGCG  
CCUGCGGAAGGGCUACACCCCGCUGAUGGAGACCCACCUGAGCAGCAAGCGGU  
ACACCGAGGAGGCC

Figur 73

**Recoverin opti**

AUGGGCAACAGCAAGUCGGGGGCCCUGAGCAAGGAGAUCCUCGAGGAGCUGCA  
GCUGAACACCAAGUUCAGCGAGGAGGAGCUGUGCAGCUGGUACCAGAGCUUCC  
UGAAGGACUGCCCGACGGGGCCGGAUACCCAGCAGCAGUUCCAGAGCAUCUAC  
GCGAAGUUCUUCUCCCCGACACCGACCCGAAGGCCUACGCCCAGCACGUGUCCGC  
UCGUUCGACAGCAACCUUGGACGGCACCCUCGACUUCAAGGAGUACGUCAUCGC  
CCUGCACAUGACCACCGCCGGCAAGACGAACCAGAAGCUGGAGUGGGCCUUA  
GCCUGUACGACGUGGACGGCAACGGCACCAUCAGCAAGAACGAGGUGCUGGAG  
AUCGUGAUGGCGAUCUUAAGAUGAUCACCCCGGAGGACGUGAAGCUGCUCUCC  
GGACGACGAGAACACCCCGGAGAAGCGGGCCGAGAAGAUCUGGAAGUACUUCG  
GGAAGAACGACGACGACAAGCUGACCGAGAAGGAGUUCAUCGAGGGGCACCCUG  
GCCAACAAGGAGAUCCUGCGGCUGAUCCAGUUCGAGCCGCAGAAGGUGAAGGA  
GAAGAUGAAGAACGCC

Figur 74

**hTERT opti**

AUGCCGCGGGCCCCGCGCUGCCGGGCGGUGCGGAGCCUGCUCCGGUCGCACUAC  
CGGGAGGUCCUGCCCCUGGCCACCUUCGUGCGGGCGCCUGGGCCCCGAGGGGUG  
GCGGCUGGUGCAGCGGGGCGACCCGGCCGCCUUCGCGGGCCCUGGUGGGCCCAGU  
GCCUCGUGUGCGUGCCGUGGGACGCGCGGGCCGCCCCCGGCCGCCCCGAGCUUCC  
GGCAGGUCAGCUGCCUGAAGGAGCUGGUGGCCCCGCGUGCUGCAGCGGCUGUGC  
GAGCGGGGCGCCAAGAACGUGCUGGCCUUCGGCUUCGCGCUCCUGGACGGCGC  
CCGGGGCGGGCCCGCCGGAGGCCUUCACGACCAGCGUGCGGAGCUACCUGCCGA  
ACACCGUGACCGACGCCCUGCGGGGCGAGCGGCGCCUGGGGGCCUGCUGCUCCGCC  
GGGUCGGCGACGACGUGCUGGUGCACCUGCUGGGCCCCGGUGCGCGCUGUUCGUG  
CUGGUGGGCCCCUCGUGCGCCUACCAGGUGUGCGGGCCCCGCCGCUUACCAGCUG  
GGGGCCGCCACCCAGGCCCGGCCGCCGCCGACGCGAGCGGGCCCCCGCGGGCGC  
CUGGGCUGCGAGCGGGCCUGGAACCACAGCGUCCGGGAGGCCGGCGUGCCGCU  
GGGCCUGCCGGCCCCGGGCGCCCCGGCGGGGCGGGGAGCGCCAGCCGCAGCCU  
GCCGCUCCCGAAGCGGCCCCGGCGGGGCGCGGGCCCCGGAGCCGGAGCGGACCCC  
GGUGGGCCAGGGCUCGUGGGGCCACCCGGGCCGGACGCGCGGGGCCGAGCGACC  
GGGGCUUCUGCGUGGUGAGCCCCGCCCGGCCGGCCGAGGAGGCCACCAGCCUG  
GAGGGCGCGCUGAGCGGCACCCGGCACAGCCACCCGUCGGUGGGCCGGCAGCA  
CCACGCCGGCCCCGCCGAGCACCAGCCGGCCGCCCGCCCGUGGGACACCCCGUG  
CCCGCCGGUCUACGCCGAGACCAAGCACUUCUGUACAGCAGCGGGGACAAGG  
AGCAGCUGCGGCCGAGCUUCCUGCUCUCGAGCCUGCGGGCCAGCCUGACGGGC  
GCCCGGCCGGCUGGUGGAGACCAUCUUCUGGGCAGCCGGCCGUGGAUGCCGGG  
CACCCCGCGCCGGCUGCCGCGGCUCCCGCAGCGGUACUGGGCAGAUGCGGCCCCU  
GUUCCUGGAGCUGCUGGGCAACCACGCCAGUGCCCGUACGGCGUGCUGCUCA  
AGACCCACUGCCCGCUGCGGGCCGCGGUGACCCCGGCCGCCGGGGUGUGCGCCC  
GCGAGAAGCCGCAGGGCAGCGUGGCCGCCCGGAGGAGGAGGACACCGACCCC  
CGGCGGCUGGUCCAGCUGCUGCGGCAGCACAGCUCGCCGUGGCAGGUGUACGG  
CUUCGUGCGGGCGUGCCUGCGGGCGCCUCGUGCCCGCGGGCCUGUGGGGGCAGCC  
GGCACAACGAGCGGCGGUUCCUGCGGAACACGAAGAAGUUCAUAGCCUGGGC  
AAGCACGCCAAGCUGAGCCUGCAGGAGCUCACCUGGAAGAUGAGCGUGCGGGA  
CUGCGCCUGGCUGCGCCGAGCCCGGGGGUGGGCUGCGUCCCGGCCGCCGAGC  
ACCGGCUGCGGGAGGAGAUCUGGCCAAGUUCUGCACUGGCUGAUGUCGGUG  
UACGUGGUGGAGCUCCUGCGGAGCUUCUUCUACGUGACCGAGACCACCUUCCA  
GAAGAACCGGCUGUUCUUCUACCGCAAGAGCGUGUGGAGCAAGCUGCAGAGCA  
UCGGCAUCCGGCAGCACCUGAAGCGGGUCCAGCUGCGGGAGCUCAGCGAGGGCG  
GAGGUGCGGCAGCACCCGGGAGGCCCGCCCCGCCUGCUGACCUCGCGGCUGCGG  
UUCAUCCCGAAGCCGGACGGCCUGCGGCCGAUCGUGAACAUGGACUACGUGGU  
GGGCGCCCCGGACGUUCCGGCGCGAGAAGCGGGCCGAGCGGCUGACCAGCCGGG  
UGAAGGCCCCUCUUCAGCGUCCUGAACUACGAGCGGGCGCGGGCGCCCCGGGCCUG  
CUGGGGGCCAGCGUGCUGGGGCCUGGACGACAUCCACCGGGGCCUGGCGGACCUU  
CGUGCUCGGGGUGCGGGCCCAGGACCCGCCCGCGAGCUGUACUUCGUGAAGG  
UGGACGUCACCGGCGCCUACGACACCAUCCCGCAGGACCGGCUGACCGAGGUG  
AUCGCCAGCAUCAUCAAGCCGCAGAACACGUACUGCGUGCGCCGGUACGCGGU  
GGUGCAGAAGGCCGCCACGGCCACGUGCGGAAGGCCUUCAAGAGCCACGUCU  
CGACCCUGACCGACCUGCAGCCGUACAUGCGGCAGUUCGUGGGCCCACCUGCAG  
GAGACCAGCCCGCUCCGGGACGCCGUGGUGAUCGAGCAGAGCAGCAGCCUGAA  
CGAGGCGAGCUCGGGCCUGUUCGACGUGUUCUGCGGUUCAUGUGCCACCACG

## Fortsetzung Figur 74

CCGUGCGCAUCCGGGGCAAGAGCUACGUCCAGUGCCAGGGGAUCCCCAGGGC  
AGCAUCCUGAGCACCCUGCUCUGCAGCCUGUGCUACGGCGACAUGGAGAACAA  
GCUGUUCGCCGGCAUCCGGCGGGACGGCCUGCUGCUGCGGCUCGUGGACGACU  
UCCUGCUGGUGACCCCGCACCUAGACGCACGCCAAGACCUUCCUGCGGACCCUGG  
UGCGCGGGCGUGCCGGAGUACGGGUGCGUGGUCAACCUCCGGAAGACCGUGGUG  
AAUUCUCCCGGUGGAGGACGAGGCCCUUGGGCGGCACCGCCUUCGUGCAGAUGCC  
GGCGCACGGCCUGUUCUCCGUGGUGCGGCCUGCUGCUGGACACCCGGACGCUCG  
AGGUGCAGAGCGACUACUCGAGCUACGCCCCGGACCAGCAUCCGGGGCCAGCCUG  
ACCUUCAACCGGGGCUUCAAGGCCGGGCGCAACAUGCGGGCGGAAGCUGUUCGG  
CGUCCUGCGGCUGAAGUGCCACAGCCUGUUCUCCUGACCUGCAGGUGAACAGCC  
UGCAGACCGUGUGCACCAACAUCUACAAGAUCUCCUGCUGCUGCAGGCCUACCGG  
UUCACGCCUGCGUGCUCCAGCUGCCCUUCCACCAGCAGGUGUGGAAGAACCC  
GACCUUCUUCUCCUGCGGGUGAUCUCGGACACGGCGAGCCUGUGCUACAGCAUCC  
UGAAGGCCAAGAACGCCGGCAUGAGCCUGGGCGCCAAGGGCGCCGCCGGCCCCG  
CUCCCGAGCGAGGCGGUCCAGUGGCUGUGGCCACCAGGCCUUCUCCUGCUGAAGCU  
GACCCGCCACCGGGUGACCUACGUGCCGCUUGCUCGGGAGCCUGCGGACCGCCCA  
GACCCAGCUGUCGCGGAAGCUGCCGGGCACCACGCUGACCGCCCUGGAGGCCGC  
CGCGAACCCCGCCCUCCCGAGCGACUUCAAGACCAUCCUGGAC

Figur 75

**MART/Melan-A opti**

AUGCCGCGGGAGGACGCCCACUUCAUCUACGGCUACCCCAAGAAGGGGCACGG  
CCACAGCUACACCACGGCGGAGGAGGCCGCGGCAUCGGCAUCCUGACCGUGA  
UCCUCGGCGUCCUGCUGCUGAUCGGCUGCUGGUACUGCCGCGCGGGAACGGG  
UACCGGGGCCUGAUGGACAAGUCGCGCUGCACGUGGGCACCCAGUGCGCCUCAC  
CCGGCGGUGCCCGCAGGAGGGCUUCGACCACCGCGACAGCAAGGUGAGCCUGC  
AGGAGAAGAACUGCGAGCCGGUGGUGCCGAACGCCCCGCGGCGUACGAGAAG  
CUGAGCGCCGAGCAGAGCCCGCCGCCCUACAGCCCG

Figur 76

**Mage-A6 opti**

AUGCCGCUGGAGCAGCGGAGCCAGCACUGCAAGCCCGAGGAGGGCCUCGAGGC  
CCGCGGGGAGGCGCUGGGCCUGGUGGGCGCCCAGGCCCCGGCCACCGAGGAGC  
AGGAGGCCGCCUCGAGCAGCAGCACGCUGGUCGAGGUGACCCUGGGCGAGGUG  
CCGGCGGGCCGAGAGCCCGGACCCGCCGCAGAGCCCCAGGGCGCCUCGAGCCUG  
CCGACCACCAUGAACUACCCGCUCUGGAGCCAGAGCUACGAGGACAGCAGCAA  
CCAGGAGGAGGAGGGCCCGUCGACCUUCCCGGACCUGGAGAGCGAGUUCAGG  
CCGCCCUGAGCCGGAAGGUGGCCGAGCUGGUGCACUUCUGCUGCUCAAGUAC  
CGGGCGCGGGAGCCGGUGACCAAGGCCGAGAUGCUGGGGAGCGUCGUGGGCAA  
CUGGCAGUACUUCUCCCCGUGAUCUUCAGCAAGGCCAGCUCGAGCCUGCAGC  
UGGUGUUCGGCAUCGAGCUGAUGGAGGUGGACCCGAUCGGCCACCUUGUACAUC  
UUCGCCACGUGCCUCGGCCUGAGCUACGACGGCCUGCUGGGGGACAACCAGAU  
CAUGCCGAAGGCCGGCCUGCUGAUCUUCGUGCUCGCCAUCAUCGCGCGGGAGG  
GCGACUGCGCCCCGGAGGAGAAGAUCUGGGAGGAGCUGAGCGUCCUGGAGGUG  
UUCGAGGGCCGGGAGGACAGCAUCCUGGGCGACCCGAAGAAGCUGCUGACCCA  
GCACUUCGUGCAGGAGAACUACCUCGAGUACCGCCAGGUGCCGGGCAGCGACC  
CCGCCUGCUACGAGUUCUUGUGGGGGCCGCGGGCCCUGGUGGAGACCUCGUAC  
GUGAAGGUCCUGCACCACAUGGUGAAGAUCAGCGGCGGCCCCGCACAUCAGCUA  
CCCGCCGCUGCACGAGUGGGUGCUGCGGGAGGGCGAGGAG

Figur 77

**MAGE-A1 opti**

AUGAGCCUGGAGCAGCGGUCGCUCCACUGCAAGCCGGAGGAGGCCCUGGAGGC  
GCAGCAGGAGGCCCUGGGCCUGGUGUGCGUCCAGGCCGCCACCAGCAGCAGCA  
GCCCCCUGGUGCUGGGGACGCUUGAGGAGGUGCCGACCGCCGGCAGCACCGAC  
CCGCCGCAGUCGCCGCAGGGCGCCAGCGCGUCCCCGACCACCAUCAACUUCACC  
CGCCAGCGGCAGCCCAGCGAGGGCAGCAGCAGCCGGGAGGAGGAGGGCCCGUC  
GACGAGCUGCAUCCUGGAGAGCCUGUUCGGGGCCGUGAUCACCAAGAAGGUGG  
CCGACCUGGUGGGGCUUCCUGCUGCUCAAGUACCGGGGCCCGGGAGCCGGUCACC  
AAGGCCGAGAUGCUGGAGAGCGUGAUCAAGAACUACAAGCACUGCUUCCCCGGA  
GAUCUUCGGGAAGGCCAGCGAGAGCCUGCAGCUGGUGUUCGGCAUCGACGUGA  
AGGAGGCGGACCCGACCGGCCACUCGUACGUGCUGGUGACCUGCCUGGGCCUC  
AGCUACGACGGCCUGCUGGGCGACAACCAGAUCAUGCCGAAGACCGGGUUCU  
GAUCAUCGUCCUGGUGAUGAUCGCCAUGGAGGGCGGCCACGCCCCCGAGGAGG  
AGAUCUGGGAGGAGCUGAGCGUGAUGGAGGUGUACGACGGCCGCGAGCACAGC  
GCCUACGGCGAGCCGCGGAAGCUCCUGACGCAGGACCUGGUGCAGGAGAAGUA  
CCUGGAGUACCGGCAGGUGCCGGACAGCGACCCGGCCCCGGUACGAGUUCUGU  
GGGGCCCCGCGGGCCCUGGCGGAGACCAGCUACGUCAAGGUGCUCGAGUACGUG  
AUCAAGGUGUCGGCCCCGGGUGCGCUUCUUCUCCCCGAGCCUGCGGGAGGCCGC  
CCUGCGGGAGGAGGAGGAGGGGGUG

Figur 78

**Tyrosinase opti**

AUGCUGCUCGCCGUGCUGUACUGGCCUGCUGUGGAGCUUCCAGACCUCGGCGGG  
CCACUUCCCGCGGGGCCUGCGUCAGCAGCAAGAACCUGAUGGAGAAGGAGUGCU  
GCCCCCCCUGGAGCGGGGACCGCAGCCCCGUGCGGCCAGCUGAGCGGGCCGGGGC  
UCGUGCCAGAACAUCCUCCUGAGCAACGCCCCGCUGGGCCCCGCAGUUCCCGUUC  
ACGGGCGUGGACGACCGGGAGAGCUGGCCCAGCGUGUUCUACAACCGGACCUG  
CCAGUGCAGCGGGAACUUCAUGGGCUUCAACUGCGGCAACUGCAAGUUCGGCU  
UCUGGGGGCCCCGAACUGCACCCGAGCGGCGGCUGCUGGUGCGCCGGAACAUCUUC  
GACCUGAGCGCCCCGGAGAAGGACAAGUUCUUCGCCUACCUCACCCUGGCCAA  
GCACACCAUCUCGAGCGACUACGUGAUCCCCGAUCGGCACCUCACGGGCAGAUGA  
AGAACGGCAGCACGCCGAUGUUCAACGACAUCAACAUCUACGACCUGUUCGUG  
UGGAUGCACUACUACGUCAGCAUGGACGCGCUGCUGGGCGGCAGCGAGAUCUG  
GCGGGACAUCGACUUCGCCCACGAGGCCCGGCCUUCUGGCCUUGGCACCGGCU  
CUUCCUGCUGCGGUGGGAGCAGGAGAUAUCCAGAAGCUGACCGGCGACGAGAACU  
UCACCAUCCCGUACUGGGACUGGGCGGGACGCCGAGAAGUGCGACAUCUGCACC  
GACGAGUACAUGGGCGGGCAGCACCCGACCAACCCGAACCUGCUGAGCCCCGGC  
CUCGUUCUUCAGCAGCUGGCAGAUCGUGUGCAGCCGCCUCGAGGAGUACAACA  
GCCACCAGAGCCUGUGCAACGGCACCCCGGAGGGCCCCCUGCGGCAGGAACCCGG  
GCAACCACGACAAGUCGCGGACGCCGCGGCUGCCGAGCAGCGCGGACGUGGAG  
UUCUGCCUGAGCCUGACCCAGUACGAGAGCGGCAGCAUGGACAAGGCCGCCAA  
CUUCUCGUUCCGGAACACCCUCGAGGGGCUUCGCCAGCCCGCUGACCGGGAUCGC  
CGACGCCAGCCAGAGCAGCAUGCACAACGCGCUGCACAUCUACAUGAACGGCA  
CCAUGAGCCAGGUGCAGGGCUCGGCCAACGACCCGAUCUUCCUGCUGCACCAC  
GCCUUCGUGGACAGCAUCUUCGAGCAGUGGCUGCAGCGCCACCGGCCCCUCCA  
GGAGGUGUACCCGGAGGGCCAACGCCCCGAUCGGCCACAACCGGGAGAGCUACA  
UGGUCCCGUUCAUCCCGCUGUACCGGAACGGCGACUUCUUCAUCAGCAGCAAG  
GACCUGGGCUACGACUACAGCUACCUGCAGGACUCGGACCCGGACAGCUUCCA  
GGACUACAUCAAGAGCUACCUGGAGCAGGCCAGCCGGAUCUGGAGCUGGCUGC  
UCGGGGCGGCCAUGGUGGGCGCCGUGCUGACCGCCCUGCUGGGCCGGCCUGGUG  
AGCCUGCUCUGCCGGCACAAGCGCAAGCAGCUGCCCGAGGAGAAGCAGCCGCU  
GCUGAUGGAGAAGGAGGACUACCACUCGCUGUACCAGAGCCACCUG



Figur 79

**HPV E7 opti**

AUGCACGGCGACACCCCGACGCUGCACGAGUACAUGCUCGACCUGCAGCCCGA  
GACCACCGACCUGUACUGCUACGAGCAGCUGAACGACAGCUCGGAGGAGGAGG  
ACGAGAU CGACGGGCGGCCGGCCAGGCGGAGCCGGACCGGGCCCACUACAAC  
AUCGUGACCUUCUGCUGCAAGUGCGACAGCACCCUGCGCCUGUGCGUCCAGAG  
CACCCACGUGGACAUCCGGACGCUCGAGGACCUGCUGAUGGGCACCCUGGGCA  
UCGUGUGCCCGAUCUGCAGCCAGAAGCCG

## CMV pp65 opti

Figur 80

AUGGAGAGCCGGGGCCGCGGUGCCCCGGAGAUGAUCUCGGUGCUGGGGGCCCAU  
CAGCGGCCACGUCCUCAAGGCCGUGUUCAGCCGGGGCGACACCCCGGUGCUGCC  
GCACGAGACGCGGCUGCUGCAGACCGGCAUCCACGUGCGGGUGAGCCAGCCGA  
GCCUGAUCCUGGUGAGCCAGUACACCCCGGACUCGACCCCGUGCCACCGGGGCG  
ACAACCAGCUCCAGGUCCAGCACACCUACUUCACCGGCAGCGAGGUGGAGAAC  
GUGAGCGUGAACGUGCACAACCCACGGGGCGCAGCAUCUGCCCGAGCCAGGA  
GCCGAUGAGCAUCUACGUGUACGCGCUGCCGCUGAAGAUGCUGAACAUCCCGU  
CGAUCAACGUCCACCACUACCCGAGCGCCGCGGAGCGGAAGCACCGGCACCUGC  
CCGUGGCCGACGCCGUGAUCCACGCCAGCGGCAAGCAGAUGUGGCAGGCGCGG  
CUGACCGUGAGCGGCCUCGCCUGGACCCGGCAGCAGAACCAGUGGAAGGAGCC  
GGACGUGUACUACACCAGCGCCUUCGUGUUCGCGACCAAGGACGUCGCCUCG  
GGCAGUGGUGUGCGCCACGAGCUGGUGUGCAGCAUGGAGAACACCCGCGCC  
ACGAAGAUGCAGGUGAUCGGCGACCAGUACGUGAAGGUCUACCUGGAGUCGU  
CUGCGAGGACGUGCCGAGCGGCAAGCUGUUAUGCACGUGACCCUGGGCAGCG  
ACGUGGAGGAGGACCUCACCAUGACCCGGAACCCGCAGCCGUUCAUGCGGCC  
CACGAGCGGAACGGGUUACCGUGCUGUGCCCGAAGAACAUGAUCAUCAAGCC  
GGGCAAGAUCAGCCACAUAUGCUGGACGUGGGCGUUCACCAGCCACGAGCACU  
UCGGCCUGCUGUGCCCGAAGAGCAUCCCGGGCCUGUCGAUCAGCGGCAACCUC  
CUGAUGAACGGCCAGCAGAUUCUCCUGGAGGUCCAGGCCAUCCGGGAGACGGU  
GGAGCUGCGGCAGUACGACCCGGUGGCCGCCUGUUCUUCUUCGACAUCGACC  
UGCUCUGCAGCGCGGGCCCCAGUACAGCGAGCACCCGACCUUACCCAGCCAGU  
ACCGGAUCCAGGGCAAGCUGGAGUACCGGCACACCUGGGACCGGCACGACGAG  
GGCGCCGCCAGGGCGACGACGACGUGUGGACCAGCGGCAGCGACUCGGACGA  
GGAGCUGGUGACCACGGAGCGGAAGACCCCGCGGGUGACCGGCGGGGGCGCGA  
UGGCCGGCGCCAGCACCCAGCGCCGGCCGCAAGCGGAAGAGCGCCAGCAGCGCCA  
CCGCGUGCACCUUCGGGCGUCAUGACGCGGGGGCCGGCUGAAGGCCGAGAGCACC  
GUGGCCCCGGAGGAGGACACCGACGAGGACAGCGACAACGAGAUCCACAACCC  
GGCCGUGUUCACCUGGCGGCCUUGGCAGGCCGGGAUCCUGGCCCCGGAACCUCG  
UGCCGAUGGUGGCGACCGUGCAGGGCCAGAACCUGAAGUACCAGGAGUUCUUC  
UGGGACGCCAACGACAUCUACCGGAUCUUCGCCGAGCUGGAGGGCGUCUGGCA  
GCCGGCCGCCAGCCGAAGCGCCGGCGGCACCGGCAGGACGCCUGCCGGGCCC  
GUGCAUCGCGAGCACCCCCAAGAAGCACCGGGGC

Figur 81

**HBS opti**

AUGCAGAUGAACAGCCAGCCGUCGCCCAACAGCGCCCGGAGCCAGAGCGAGCG  
CCCGGUGUUCCCGUGCUGGUGGCUGCAGUUCCGGAACAGCAAGCCGUGCAGCG  
ACUACUGCCUCUCGCGUGAUCGUCAACCUGCUGGAGGACUGGGGCCCUGCGCG  
GAGCACGGGGAGCACCAUAUCCGGAUCCCGCGGACCCCCAGCCGGGUGACGGG  
CGGCGUGUUCCUGGUGGACAAGAACCCGCACAACACCGCCGAGAGCCGGCUGG  
UGGUGGACUUCAGCCAGUUCAGCCGCGGCAACUACCGGGUCAGCUGGCCGAAG  
UUCGCCGUGCCGAACCUCCAGUCGCGUGACCAACCUGCUGAGCAGCAACCUGAG  
CUGGCUGAGCCUCGACGUGAGCGCCGCCUUCUACCACCUGCCGCGUCACCCGGC  
CGCGAUGCCCCACCUGCUGGUGGGCUCGAGCGGCCUGAGCCGGUACGUGGCC  
GGCUCAGCAGCAACAGCCGGAUCCUGAACAACCAGCACGGGACCAUGCCGGAC  
CUGCACGACUACUGCUCGCGGAACCUGUACGUGAGCCUGCUGCUCCUGUACCA  
GACCUUCGGCCGCAAGCUGCACCUGUACAGCCACCCGAUCAUCCUGGGCUUCCG  
GAAGAUCCCGAUGGGCGUCGGCCUGAGCCCGUUCUCCUGGCCCAGUUCACCA  
GCGCCAUCUGCAGCGUGGUGCGGCGGGCCUUCCCGCACUGCCUGGCCUUCUCG  
UACAUGGACGACGUGGUGCUGGGCGCGAAGAGCGUGCAGCACCUGGAGAGCCU  
GUUCACGGCCGUCACCAACUUCUCCUGAGCCUGGGGAUCCACCUGAACCCCAA  
CAAGACCAAGCGGUGGGGCUACAGCCUGAACUUCAUGGGCUACGUGAUCGGCU  
GCUACGGCAGCCUGCCGCAGGAGCACAUCAUCCAGAAGAUAAGGAGUGCUUC  
CGGAAGCUCCCGAUCAACCGCCCCGAUCGACUGGAAGGUGUGCCAGCGGAUCGU  
GGGCCUGCUGGGGUUCGCCGCCCGUUCACCCAGUGCGGCUACCCGGCCUGAU  
GCCCCUGUAC

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/007930

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K48/00 C12N15/33 A61K39/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, MEDLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/051401 A (CUREVAC GMBH; HOERR, INGMAR; VON DER MUELBE, FLORIAN; PASCOLO, STEVE) 26 June 2003 (2003-06-26) Beispiel 4 the whole document	1-32
A	WO 03/059381 A (CUREVAC GMBH; INSTITUT PASTEUR; INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA) 24 July 2003 (2003-07-24) the whole document	1-32
A	WO 02/098443 A (VON DER MUELBE, FLORIAN; HOERR, INGMAR; PASCOLO, STEVE; CUREVAC GMBH) 12 December 2002 (2002-12-12) the whole document	1-32
	----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 November 2005

Date of mailing of the international search report

20/12/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schulz, R

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2005/007930

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 102 29 872 A1 (CUREVAC GMBH) 29 January 2004 (2004-01-29) the whole document -----	1-32
A	HOERR I ET AL: "In vivo application of RNA leads to induction of specific cytotoxic T lymphocytes and antibodies" EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY, WEINHEIM, DE, vol. 30, no. 1, January 2000 (2000-01), pages 1-7, XP002243972 ISSN: 0014-2980 the whole document -----	1-32
A	CHEN Z ET AL: "Enhanced protection against a lethal influenza virus challenge by immunization with both hemagglutinin- and neuraminidase-expressing DNAs" VACCINE, BUTTERWORTH SCIENTIFIC. GUILDFORD, GB, vol. 17, no. 7-8, 26 February 1999 (1999-02-26), pages 653-659, XP004154803 ISSN: 0264-410X the whole document -----	1,15,16
T	CARRALOT J -P ET AL: "Polarization of immunity induced by direct injection of naked sequence-stabilized mRNA vaccines" CMLS CELLULAR AND MOLECULAR LIFE SCIENCES, vol. 61, no. 18, September 2004 (2004-09), pages 2418-2424, XP002355208 ISSN: 1420-682X the whole document -----	1-32

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/007930

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03051401	A	26-06-2003	AU 2002360055 A1	30-06-2003
			CA 2473135 A1	26-06-2003
			DE 10162480 A1	07-08-2003
			EP 1458410 A2	22-09-2004
			US 2005059624 A1	17-03-2005
WO 03059381	A	24-07-2003	AU 2003235707 A1	30-07-2003
WO 02098443	A	12-12-2002	AT 291925 T	15-04-2005
			CA 2457959 A1	12-12-2002
			EP 1392341 A2	03-03-2004
			ES 2240745 T3	16-10-2005
			US 2005032730 A1	10-02-2005
DE 10229872	A1	29-01-2004	AU 2003250889 A1	23-01-2004
			CA 2490983 A1	15-01-2004
			WO 2004004743 A1	15-01-2004
			EP 1521585 A1	13-04-2005
			US 2005250723 A1	10-11-2005

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/007930

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> A61K48/00 C12N15/33 A61K39/12		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b> Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole ) A61K C12N		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, MEDLINE		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 03/051401 A (CUREVAC GMBH; HOERR, INGMAR; VON DER MUELBE, FLORIAN; PASCOLO, STEVE) 26. Juni 2003 (2003-06-26) Beispiel 4 das ganze Dokument	1-32
A	WO 03/059381 A (CUREVAC GMBH; INSTITUT PASTEUR; INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA) 24. Juli 2003 (2003-07-24) das ganze Dokument	1-32
A	WO 02/098443 A (VON DER MUELBE, FLORIAN; HOERR, INGMAR; PASCOLO, STEVE; CUREVAC GMBH) 12. Dezember 2002 (2002-12-12) das ganze Dokument	1-32
	----- -/-	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen         </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie         </div> </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 22. November 2005		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 20/12/2005
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Schulz, R

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/007930

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 102 29 872 A1 (CUREVAC GMBH) 29. Januar 2004 (2004-01-29) das ganze Dokument -----	1-32
A	HOERR I ET AL: "In vivo application of RNA leads to induction of specific cytotoxic T lymphocytes and antibodies" EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY, WEINHEIM, DE, Bd. 30, Nr. 1, Januar 2000 (2000-01), Seiten 1-7, XP002243972 ISSN: 0014-2980 das ganze Dokument -----	1-32
A	CHEN Z ET AL: "Enhanced protection against a lethal influenza virus challenge by immunization with both hemagglutinin- and neuraminidase-expressing DNAs" VACCINE, BUTTERWORTH SCIENTIFIC. GUILDFORD, GB, Bd. 17, Nr. 7-8, 26. Februar 1999 (1999-02-26), Seiten 653-659, XP004154803 ISSN: 0264-410X das ganze Dokument -----	1,15,16
T	CARRALOT J -P ET AL: "Polarization of immunity induced by direct injection of naked sequence-stabilized mRNA vaccines" CMLS CELLULAR AND MOLECULAR LIFE SCIENCES, Bd. 61, Nr. 18, September 2004 (2004-09), Seiten 2418-2424, XP002355208 ISSN: 1420-682X das ganze Dokument -----	1-32



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/007930

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 03051401	A	26-06-2003	AU	2002360055 A1	30-06-2003
			CA	2473135 A1	26-06-2003
			DE	10162480 A1	07-08-2003
			EP	1458410 A2	22-09-2004
			US	2005059624 A1	17-03-2005
WO 03059381	A	24-07-2003	AU	2003235707 A1	30-07-2003
WO 02098443	A	12-12-2002	AT	291925 T	15-04-2005
			CA	2457959 A1	12-12-2002
			EP	1392341 A2	03-03-2004
			ES	2240745 T3	16-10-2005
			US	2005032730 A1	10-02-2005
DE 10229872	A1	29-01-2004	AU	2003250889 A1	23-01-2004
			CA	2490983 A1	15-01-2004
			WO	2004004743 A1	15-01-2004
			EP	1521585 A1	13-04-2005
			US	2005250723 A1	10-11-2005